

Remarques histologiques sur la structure de l'endomètre

SA RÉCEPTIVITÉ HORMONALE

Applications gynécologiques



THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 12 juillet 1952

par

Adolphe MOCQUOT

Lauréat de la Faculté

Chef de Laboratoire d'histologie à la Faculté

Né le 16 juin 1926 à Saint-Maurice (Seine)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la thèse :

MM. J. TURCHINI, Professeur, Président
G. ROUX, Professeur
Fr. GRANEL, Professeur
G. LAUX, Professeur

Assesseurs

IMPRIMERIE
CAUSSE GRAILLE ET CASTELNAU
7, rue Dom-Vaissette
MONTPELLIER

1953

Remarques histologiques sur la structure de l'endomètre

SA RÉCEPTIVITÉ HORMONALE

Applications gynécologiques



THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 12 juillet 1952

par

Adolphe MOCQUOT

Lauréat de la Faculté

Chef de Laboratoire d'histologie à la Faculté

Né le 16 juin 1926 à Saint-Maurice (Seine)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la thèse :

MM. J. TURCHINI, Professeur, Président
G. ROUX, Professeur
Fr. GRANEL, Professeur
G. LAUX, Professeur

Assesseurs

IMPRIMERIE
CAUSSE GRAILLE ET CASTELNAU
7, rue Dom-Vaissette
MONTPELLIER

1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	
Histologie	
Physiologie	
Physiologie appliquée.	
Chimie biologique médicale et toxicologie	
Physique médicale.	
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	
Microbiologie	
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique	
Pathologie, et thérapeutique générales	
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Hygiène	
Médecine légale et médecine sociale	
Technique opératoire et chirurgie expérimentale	
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales	
Pathologie et clinique propédeutique médicales	
Clinique médicale	
—	
Clinique chirurgicale	
—	
Clinique obstétricale	
Clinique des maladies mentales et nerveuses	
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	
Clinique de dermato-syphiligraphie	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	
Clinique urologique	
Clinique gynécologique.	
Clinique ophtalmologique	
Clinique d'oto-rhino-lar. et Chir. maxillo-faciale	
Clinique de la tuberculose	
Électro-radiologie	
<i>Professorat à titre personnel:</i>	
Histologie et embryologie	
<i>Chargé de cours:</i>	
Propédeutique médicale	

MM. LAUX.
TURCHINI, <i>assesseur.</i>
HÉDON.
LOUBATIÈRES.
CRISTOL.
PECH.
BAUMEL.
CARRÈRE.
HARANT.
PAGÈS.
JANBON.
BERT.
CARRIEU.
FOURCADE.
LAPEYRIE.
MOUGUE-MOLINES.
PUECH.
GIRAUD, <i>doyen.</i>
BOULET.
LAPEYRE.
AIMES.
CADERAS DE KERLEAU.
LAËON.
CHAPTAL.
MARGAROT.
ÉTIENNE.
TRUC.
ROUX.
DEJEAN.
TERRACOL.
VIDAL.
LAMARQUE.
GRANEL.
P. RIMBAUD.

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, L. RIMBAUD,
BOUDET, EUZIÈRE, J. DELMAS.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	
Chimie	BÉNÉZECH, <i>m. de c. agr.</i>
Anatomie pathol. ..	CAZAL, <i>agrégé.</i>
Pharmacologie ..	HARANT, <i>prof.</i>
Pharm. et thér. ..	SERRE, <i>agrégé.</i>
Pathol. expérim.	PASSOANT, <i>m. de c. agr.</i>
Thérapeutique ..	PASSOANT, <i>m. de c. agr.</i>
Pathol. médicale .	BOUCOMONT, <i>ag. libre.</i>
— —	SERRE, <i>agrégé.</i>

MM.	
Path. respiratoire	BALMÈS, <i>agrégé.</i>
Neuro-chirurgie .	GROS, <i>agrégé.</i>
Chir. de la tub. ..	MOURGUE-MOLINE, <i>professeur.</i>
Clin. gast-ent. ...	BAUMEL, <i>prof.</i>
Pathologie chir. .	JOYEUX, <i>agrégé.</i>
— —	NÈGRE, <i>agrégé.</i>
Obstétrique	COLL DE CARRERA, <i>agrégé libre.</i>

Maîtres de conférences et agrégés en exercice

MM.	
Chimie	BÉNÉZECH, <i>m. de c. agr.</i>
Microbiologie ...	RENOUX, <i>m. de c. agr.</i>
Médecine	SERRE.
—	BALMÈS.

MM.	
Médecine	CAZAL, <i>m. de c. agr.</i>
Médecine expér. ...	PASSOANT, <i>m. de c. agr.</i>
Chirurgie	JOYEUX.
—	NÈGRE.
Neuro-chirurgie .	GROS.



Je dédie cette thèse :

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND'PÈRE

Ancien interne des Hôpitaux de Montpellier

A MA GRAND'MÈRE

A MES BEAUX PARENTS

A NOTRE MAITRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR TURCHINI

*qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse et que nous assurons de notre
profonde gratitude pour la place
qu'il nous a réservé parmi ses
élèves et l'intérêt qu'il nous a
toujours témoigné.*

A NOTRE MAITRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUX

*qui nous a fait l'honneur de
nous admettre parmi ses élèves.
Nous lui assurons l'expression de
notre profond dévouement et le
remerciements de la confiance dont il
nous honore.*

A NOTRE MAITRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANEL

*qui nous à toujours témoigné
une bienveillance dont nous lui
sommes profondément reconnais-
sant.*

*Ses précieux conseils nous ont
aidé tout au cours de nos études
et nous l'assurons de notre res-
pectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUX

*qui nous à fait l'honneur de
siéger au jury de cette thèse. En
témoignage de respectueuse recon-
naissance pour l'intêret qu'il
nous porte.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MOCQUOT

*en témoignage de profonde
reconnaissance*

Nous ne saurions omettre dans nos remerciements ceux qui nous ont guidé ou conseillé au cours de nos études.

Que Monsieur le docteur BONHOMME trouve ici l'expression de nos remerciements les plus sincères pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier.

Monsieur le docteur MARCHAL nous a prouvé une amitié dont nous apprécions toute la valeur ; qu'il soit assuré de notre totale collaboration.

Monsieur LEBECQ a effectué la plus grande partie des coupes et microphotos. Nous lui adressons avec nos remerciements, nos éloges pour la qualité de son travail.

REMARQUES HISTOLOGIQUES SUR LA STRUCTURE DE L'ENDOMÈTRE ET SA RÉCEPTIVITÉ HORMONALE APPLICATIONS

par M. A. Mocquot

L'essor pris ces dernières années par l'endocrinologie génitale a montré à maintes reprises que l'ignorance ou la méconnaissance des bases histologiques intéressant les récepteurs hormonaux pouvaient être la cause d'erreurs cliniques et thérapeutiques considérables.

Notre formation histologique et clinique et les encouragements que nous avons reçu de nos Maîtres, M. le Pr. TURCHINI, Professeur d'Histologie à la Faculté et M. le Pr. ROUX, Professeur de Clinique Gynécologique nous ont incité à apporter notre contribution à l'étude de certains phénomènes morphologiques ou histophysiologiques locaux dûs aux effets des hormones sexuelles au niveau de l'utérus, principalement de l'endomètre.

Ce sont ces quelques remarques que nous allons développer.

Nous avons été très vite amené à considérer la question sous un angle beaucoup plus général que nous ne l'envisagions tout d'abord, de telle sorte que les phénomènes de réceptivité hormonale nous sont apparus rapidement comme liés à la destinée embryologique des futurs récepteurs et aux caractères biologiques de la régénération tissulaire, du moins en ce qui concerne l'endomètre.

Vue sous cet angle, la réceptivité utérine ne peut être envisagée clairement, à notre avis, qu'en fonction de l'évolution morphologique du tractus Müllerien sous l'influence des diverses actions hormonales sexuelles qui joueront au cours de la vie génitale, se manifestant déjà chez le fœtus. Les résultats obtenus par certaines actions locales dues à des thérapeutiques plus ou moins empiriques nous a confirmé dans notre impression que les modalités de l'action hormonale locale au niveau des récepteurs est très mal connue et que cependant nos possibilités thérapeutiques dépendent en grande partie de cette connaissance.

L'étude de l'évolution du Canal de Müller, principalement dans sa partie utérine, aux différentes étapes de la vie génitale a pu nous montrer que la sensibilité hormonale semble en rapport direct avec la potentialité embryonnaire de différenciation du tissu mésenchymateux, puis conjonctif aux dépens duquel se forment les différentes couches du myomètre et le chorion « cytogène » de l'endomètre.

Plus la différenciation est grande, moins les actions hormonales locales sont importantes, de telle sorte que la seule zone de la paroi interne qui s'élimine au moment de la menstruation est celle où les actions hormonales locales sont les plus importantes en raison de la différenciation moindre, à ce niveau, du chorion de la muqueuse issu du mésenchyme embryonnaire.

Cette remarque nous a naturellement amené à étudier les conditions de réceptivité et de régénération de l'endomètre dans le cadre de phénomènes biologiques très généraux et en fonction de trois facteurs déterminants que nous envisagerons successivement :

— *Le système nerveux*, dont TODD dès 1823 a montré l'importance dans les phénomènes régénératifs.

— *Le système vasculaire*, sans l'intégrité duquel l'apport hormonal ne peut être réalisé normalement.

— *Le chorion conjonctif*, clef de voûte des phénomènes de réceptivité hormonale locale et dont les modifications peuvent entraîner à tous les degrés des troubles de réceptivité ou de régénération tissulaire.

En outre, persuadé de la nécessité d'établir des critères histochimiques rigoureux, nous nous sommes efforcé de mettre en évidence les substances hormonales, notamment la folliculine sur le lieu même de leur activité et nous nous sommes adressé dans ce but à l'histofluoroscopie en lumière ultra paraviolette filtrée, selon les techniques générales précédemment employées par notre Maître, Monsieur le professeur TURCHINI pour la mise en évidence dans l'organisme de diverses substances.

Cette réaction n'est qu'ébauchée et encore difficilement applicable sur le plan histologique à l'heure actuelle, mais nous espérons que ces quelques recherches ne seront pas inutiles et aideront pour leur part à une meilleure compréhension des faits.

INNERVATION

Diverses techniques ont été employées pour mettre en évidence l'innervation histologiquement décelable de l'utérus. La méthode de BIELCHOWSKI, plus ou moins modifiée et d'usage courant en histologie du système nerveux, a permis à KEIFFER de décrire un réseau nerveux très riche au niveau des éléments vasculaires de la couche moyenne du corps utérin. Cet auteur insiste sur le comportement de ce système nerveux au niveau du tissu conjonctif sous-endothélial où l'on rencontre « outre de nombreuses cellules conjonctives banales à noyaux ovalaires, des cellules plus grandes, multipolaires, très argentophiles, souvent unies entre elles par leurs prolongements ; il arrive qu'on puisse suivre un de ces prolongements sous forme d'un filet nerveux extrêmement délié le long des fibres de la couche circulaire.

Celui-ci rejoint un nerf important de la couche conjonctive intermédiaire ou de l'adventice. La forme et les dimensions de ces cellules, différentes des cellules conjonctives banales, nous engagent à les considérer comme des éléments nerveux malgré leur origine embryonnaire non épiblastique ».

ISIDOR, suivant les méthodes de JABONERO, a décrit un réseau formé de fibres protoplasmiques et de cellules interstitielles ; ces dernières sembleraient jouer un grand rôle dans la physiologie utérine si l'on en croit les expériences récentes.

Nous avons pratiqué pour notre compte personnel de nombreuses coupes d'utérus afin de nous efforcer de préciser certains points d'innervation en employant diverses méthodes, notamment celle de BIELCHOWSKI avec ses modifications, de TINEL, de WEBER.

La lecture de ces coupes s'est toutefois avérée extrêmement délicate et nous ne possédons pas à l'heure actuelle suffisamment de documents probants pour pouvoir en tenir compte dans cet exposé.

Il nous semble cependant que les éléments composant le système nerveux histologiquement décelable de l'utérus soient suffisamment difficiles à mettre en évidence et surtout à interpréter pour inciter à une certaine circonspection dans les conclusions que l'on peut tirer de leur examen.

Sur le plan physiologique, il est intéressant de rappeler les travaux établissant une relation entre la Folliculine et le système acétyl-cholinestérase et attribuant les réactions vaso-dilatatrices à une action hormonale directe sur ce système (DAVID et BENDER).

D'autre part, REYNOLDS et FOSTER ont montré dès 1940 que moins de six heures après l'injection d'œstrogènes naturels ou de synthèse, la teneur en acétylcholine des récepteurs folliculiniques (comme l'utérus, la vulve et les muqueuses réceptrices en général) augmente alors qu'elle ne subit pas de variations au niveau des organes non récepteurs (comme le muscle strié.)

Ces travaux peuvent être rapprochés de l'expérimentation de CHAMPY, COUJARD et DEMAY (1950) qui ont mis en évidence l'action des intermédiaires chimiques au niveau du vagin et ont pu obtenir une action folliculinique ou progestative locale en utilisant l'acétylcholine ou l'histamine.

D'autre part, HERSCHBERG (1950) a mis en évidence le fait suivant : une hyperfolliculinisation de femelles de Cobayes entraîne une très notable hausse de la teneur en histamine des organes sensibles aux œstrogènes, alors que, tout comme pour l'acétylcholine, les organes non récepteurs conservent dans ces conditions d'expériences des taux histaminiques inchangés. Concuremment à ces faits, NETTER a montré que le pouvoir anti-histaminique du sérum baisse en période prémenstruelle.

Nous n'avons pas pratiqué d'expérimentation dans cet ordre d'idées, mais certains résultats cliniques obtenus avec l'acétylcholine nous semblent particulièrement dignes d'intérêt.

VASCULARISATION

Les travaux intéressant la vascularisation de la muqueuse utérine ont été extrêmement nombreux, puisque HUNTER (1774) montra le premier la présence d'artères sinueuses dans la caduque. Ils furent suivis des travaux de LÉOPOLD (1874), SAMPSON (1915), MARKEE (1929) qui mirent en évidence les détails morphologiques des phénomènes cycliques observés au niveau des vaisseaux de l'endomètre.

Plus récemment, SCHLEGEL (1945) insista sur les anastomoses artério-veineuses dans l'endomètre humain. Enfin, un rapport de FALKINER et FLEMMING mit au point la question lors du Congrès international jubilaire de la Société de Gynécologie (1951) ; ces auteurs montrèrent en effet le détail des modifications vasculaires de l'endomètre humain pendant le cycle menstruel.

Les résultats obtenus grâce surtout aux injections de masse carminée ou au bleu de Prusse ont permis de préciser avec quelques certitudes les détails suivants :

Les arcades artérielles du myomètre émettent des branches internes (radiales) et externes (périphériques). Les branches radiales sont destinées à la vascularisation d'une zone utérine allant de leur origine jusqu'à la muqueuse où elles se terminent. Les branches externes anastomosées entre elles se terminent au niveau de la séreuse ; il faut remarquer que ce sont des éléments souvent parallèles à la séreuse alors que les branches radiales sont au contraire toujours perpendiculaires à la surface de l'endomètre.

Les branches radiales qui nous intéressent principalement du fait de leur territoire de vascularisation se terminent au niveau de la muqueuse par les artères hélicines qui subissent des modifications importantes au cours du cycle menstruel chez la femme. On retrouve d'ailleurs également ces modifications chez les Primates.

La muqueuse présente la vascularisation suivante : la zone basale de l'endomètre est alimentée par des artérioles dites basilaires, qui, après division, se terminent en réseaux capillaires ; la partie fonctionnelle de la muqueuse est alimentée par les artérioles spiralées. On a beaucoup insisté en outre sur la présence d'anastomoses artério-veineuses dans l'endomètre humain. Ces anastomoses varient avec les phases du cycle menstruel et leur fonction est rapportée à la dérivation sanguine hors du réseau capillaire pendant certaines phases du cycle.

L'aspect des pédicules vasculaires subit de notables changements pendant l'intermenstruum.

La phase prolifératrice, avec présence de glandes droites (épithélium glandulaire riche en mitoses) montre des artérioles peu spiralées, plutôt réparties à la partie inférieure de la zone fonctionnelle. Les veines sont également petites et les anastomoses artério-veineuses rares.

La phase sécrétoire, avec présence de glandes contournées (épithélium de type glandulaire sécrétoire, sécrétion de mucus et de glycogène, épines conjonctives), montre un riche réseau capillaire péri-glandulaire et un accroissement des artérioles spiralées qui atteignent la zone sous-épithéliale de la muqueuse. L'augmentation des éléments veineux est également sensible et on peut noter un nombre croissant d'anastomoses artério-veineuses.

La phase pré-menstruelle, avec présence de glandes extrêmement découpées (épithélium glandulaire toujours de type sécrétoire), montre un lit capillaire superficiel, parallèle à la surface de la muqueuse. Les artérioles très spiralées sont réparties également dans la zone sous épithéliale ; les anastomoses artério-veineuses sont fréquentes, accompagnées de veines plus larges et abondantes.

Il ne nous semble pas que l'œdème, qui a été invoqué par divers auteurs comme conséquence mécanique de la stase capillaire (associé à l'infiltration lymphocytaire), joue un rôle prépondérant dans la vasoconstriction des artérioles hélicines.

On rencontre en effet très souvent au cours de l'intermenstruum un tel œdème qui pourrait être rapporté avec autant de probabilité à une action hormonale hydropexique au niveau du chorion.

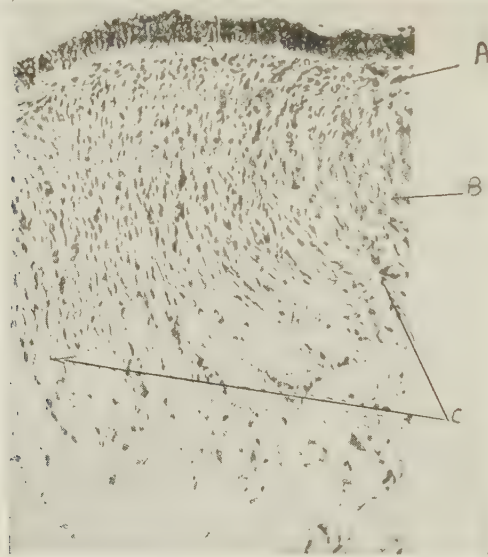
Il est intéressant de noter avec WISLOCKI et DEMPSEY (1939), que l'on ne trouve pratiquement pas de vaisseaux lymphatiques à la partie superficielle de la muqueuse, ces éléments étant confinés au niveau de la zone basale. Ceci pourrait intervenir pour expliquer la mauvaise résorption des protéines transsudées pendant les périodes pré-menstruelle et menstruelle.

Nous voudrions mettre en évidence certains points d'histogenèse qui nous semblent directement liés aux actions hormonales locales.

Nos recherches ont été grandement facilitées grâce à l'obligeance de Monsieur le professeur GRANEL. La collection d'utérus embryonnaires qu'il a bien voulu nous confier a pu nous permettre d'observer et de décrire certains détails de vascularisation utérine, notamment au niveau de la muqueuse.

Nous avons été particulièrement frappé par le système vasculaire propre de l'endomètre fœtal. Les capillaires sanguins naissent sur place au sein du mésenchyme ou du tissu conjonctif jeune occupant la zone qui sera plus tard le chorion de la muqueuse. A ce stade, l'épithélium n'est pas encore invaginé, il est de type prismatique simple.

Cette formation primitive des capillaires est suivie par leur anastomose avec des vaisseaux plus importants.



(Microphoto P. Lebecq. — *Laboratoire d'histologie*).

Fig. 1. — Muqueuse utérine — 5^{me} mois fœtal.

Remarquer les différentes zones du tissu conjonctif sous épithélial.

- A) Juxta épithéliale, à noyaux orientés horizontalement.
- B) Nappe d'aspect mésenchymateux, disposition verticale de la trame conjonctive.
- C) Zone profonde, externe, au contact du myomètre futur, correspondant à la zone basale de la muqueuse adulte.

Il n'y a pas à ce stade de figures d'invagination de l'épithélium glandulaire. Les capillaires sanguins se forment *in situ*, au niveau de la zone B et suivent la direction de la trame conjonctive.

Nous avons pu effectuer certaines remarques qu'il est nécessaire de faire précéder d'un bref rappel embryologique : La fusion des canaux de Müller présente un canal unique constitué dès le quatrième mois par un épithélium prismatique simple doublé d'un manteau mésenchymateux.

Chez l'embryon humain de cinq mois — que Fr. GRANEL et R. BATTLE (1933) ont étudié en vue de l'histogenèse de la musculature utérine — « le tissu conjonctif sous épithélial est imparfaitement différencié et présente deux zones : une zone interne immédiatement sous-épithéliale, le chorion et une zone externe qui répond à la future musculature. Ces deux zones sont en continuité complète et on reconnaît facilement que la seconde est due à la différenciation périphérique de la première. Le chorion est relativement très large, il représente à ce moment environ la moitié de l'épaisseur totale de la paroi utérine. Il est constitué par un syncytium à noyaux très serrés constituant une nappe d'aspect mésenchymateux. Ces noyaux sont riches en chromatine, de forme ovoïde et leur orientation est nettement rayonnante vers l'épithélium... Ainsi le tissu conjonctif du chorion est un tissu conjonctif embryonnaire susceptible de se différencier en muscle à sa périphérie, d'où absence de sous-muqueuse, et réalisant par son extrême richesse en noyaux une véritable réserve.

Par la suite, il conserve ce caractère puisque nous savons que le chorion de la muqueuse utérine reste cellulaire avec possibilité de différenciation assez variée de ses éléments. »

Les plans musculaires interne et externe proviennent de ce manteau mésenchymateux qui double le canal unique résultant, dès le quatrième mois de la vie embryonnaire, de la fusion des conduits de Müller droit et gauche. C'est la musculature primordiale que l'on trouve chez les Mammifères à utérus bicorne.

Chez la femme, le plan musculaire moyen se forme entre ces deux plans initiaux grâce à la pénétration de nombreux capillaires sanguins autour desquels apparaîtront des faisceaux musculaires qui resteront en connection avec la musculature vasculaire ; cette particularité est une des raisons de leur disposition plexiforme et spiralee.

Si l'on suit ultérieurement l'évolution de l'utérus embryonnaire en vue de rechercher les signes locaux de l'action hormonale, l'on est frappé de l'extrême sensibilité des capillaires situés dans la zone périphérique, qui est mise très tôt en évidence au cours de divers syndromes comme la « menstruation fœtale » et se maintient durant la vie entière de l'individu, persistant au niveau des artérioles régénérées après chaque desquamation cyclique de la partie dite fonctionnelle de la muqueuse. Cette zone périphérique correspondra en partie au chorion de la muqueuse de l'utérus adulte.

On ne retrouve pas pareille sensibilité vasculaire et tissulaire plus profondément, là où le mésenchyme se différencie en grande partie du fait de la formation à ses dépens de la couche moyenne du myomètre.

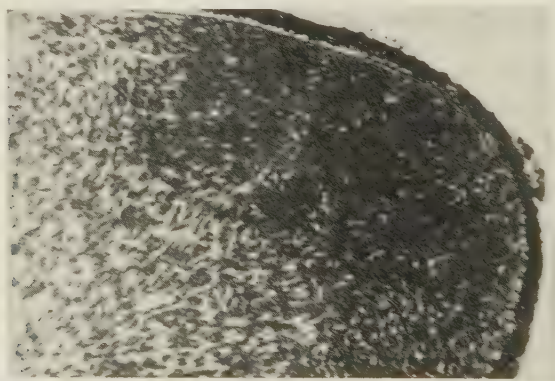
Certaines réactions liées à cette sensibilité sont d'ailleurs utilisées dans le diagnostic cyto-hormonal. Nous nous bornerons à citer les gaines périvasculaires répondant à des phénomènes locaux de nature surtout hormonale. Les cellules les composant ont été décrites autrefois par

MATHIAS DUVAL sous le nom de « cellules vésiculeuses adventices ». Ce sont des cellules deciduales à protoplasma vacuolaire riche en glycogène, qui sont propres à l'utérus.

On les trouve normalement au niveau du chorion de la muqueuse pendant la seconde partie du cycle, mais on peut les rencontrer très profondément dans le myomètre — où le mésenchyme s'est très fortement différencié — à l'occasion de certaines surcharges hormonales physiologiques — grossesse — pathologiques ou provoquées artificiellement.

Nous insisterons plus loin sur le système nerveux autonome de l'utérus dont le rôle dans les modifications cycliques de l'endomètre est certainement important.

En faveur du rôle physiologique de ces plexus autonomes régulateurs nécessaires entre autres à la croissance des éléments vasculaires néoformés, nous pouvons relever la présence de zones dystrophiques ou atrophiques partielles intéressant les vaisseaux et le chorion. Nous les avons rencontrées très souvent au cours des investigations cliniques d'exploration fonctionnelle, notamment des curetages biopsiques et même au niveau de certains fragments exigus ramenés par la sonde de Novak.



(Microphoto P. Lebecq. — Laboratoire d'histologie).

Fig. 2. — Endomètre 5^{me} mois fœtal. Hémorragie intra-mésenchymateuse à prédominance sous-épithéliale. Zone de sensibilité élective aux modifications vasculaires. On ne rencontre pas de raptus hémorragiques aux autres niveaux de la préparation.

Le second point qui nous semble important est la véritable « indépendance » embryologique existant entre le système vasculaire endométrial qui prend naissance localement — dans ce qui sera la partie fonc-

tionnelle de la muqueuse — et qui est le développement centrifuge, c'est-à-dire vers l'extérieur et le système vasculaire externe (destiné aux couches musculaires) et de développement centripète.

Il nous semble donc que l'on puisse résumer ainsi l'évolution chronologique de la vascularisation utérine :

— *La vascularisation primitive* (4^e mois environ) présente chez le fœtus deux systèmes d'origine différente :

un système interne issu de la partie superficielle du mésenchyme (qui sera plus tard le chorion de la muqueuse) et de direction perpendiculaire à la surface de l'épithélium ;

ce système interne s'anastomose avec un système vasculaire externe représenté par les artères périphériques de direction plutôt tangentielle et qui vascularisent la couche la plus profonde du myomètre.

Ceci se trouve d'ailleurs morphologiquement chez l'adulte, les artères périphériques étant comme nous l'avons dit, souvent parallèles à la séreuse alors que les branches radiales sont au contraire toujours perpendiculaires à la surface de l'endomètre.

— *La vascularisation secondaire* s'effectue après le 5^{me} mois.

On relève simultanément dans le myomètre des modifications dues à l'adjonction de couches musculaires nouvelles aux couches déjà existantes (apparition de la couche moyenne qui deviendra rapidement la plus importante chez la femme). Ces modifications de détail se retrouvent notamment chez l'adulte au niveau des artérioles basilaires qui se divisent par dichotomie et se terminent par un riche réseau capillaire.

Lors de la *vascularisation définitive*, la sensibilité variable de la paroi utérine adulte permet ainsi la description de trois zones subissant des modifications réactionnelles différentes sous une action hormonale donnée.

La zone profonde est vascularisée par les artères périphériques représentant les vestiges de la vascularisation primitive externe des canaux de Müller. Il n'y a pas à ce niveau de phénomènes directs de sensibilité hormonale, mis à part les réactions vaso-motrices qui peuvent exister en dehors des zones de sensibilité élective.

La zone moyenne est vascularisée par les artères radiées, nées sur place, au sein du mésenchyme embryonnaire et que l'évolution ultérieure de l'organe a situé dans un chorion fortement différencié du fait des adjonctions musculaires de la couche moyenne du myomètre.

Ce tissu conjonctif peut malgré tout acquérir à nouveau certaines possibilités de différenciation, principalement au contact des vaisseaux.

La sensibilité hormonale est fortement amoindrie dans cette zone et l'on n'observe pas de rupture vasculaires au moment de la menstruation.

La zone superficielle, répond à l'endomètre. Le chorion cellulaire a conservé à ce niveau une partie de ses potentialités embryonnaires, notamment en ce qui concerne la différenciation, aussi la sensibilité aux actions hormonales y est-elle maxima et les réactions périvasculaires importantes en sont le témoignage.

Il faut d'ailleurs remarquer que cette sensibilité décroît en profondeur et que la partie basale de la muqueuse, adjacente aux éléments musculaires a déjà perdu une grande partie de ses ressources réactionnelles par rapport à la partie fonctionnelle qui s'élimine au moment de la menstruation. Tout semble donc se passer comme si le mésenchyme primitif, propriétaire embryologique du facteur de réceptivité hormonale, perdait au cours de ses différenciations ultérieures tant normales (adjonction de couches musculaires au mésenchyme), qu'anormales (lésions pathologiques vraies ou dystrophies), tout ou partie de ses propriétés réceptrices suivant son degré de différenciation.

Ceci peut facilement être mis en évidence dans l'endomètre des utérus fibromateux par exemple.

C'est donc un fait extrêmement important que le caractère permanent de cette sensibilité vasculaire et conjonctive aux actions hormonales locales.

Ceci explique également le fait qu'il ne se produit pas d'hémorragie intra-musculaire au moment de la menstruation quoique l'on ne puisse pas, au niveau de l'endomètre, renouveler le cycle de l'épithélium glandulaire, les actions hormonales locales nécessaires à l'établissement de celui-ci amenant toujours la menstruation par modifications vasculaires, si la réceptivité hormonale du chorion est normale.

RÉGÉNÉRATION DE L'ENDOMÈTRE ET RÉCEPTIVITÉ HORMONALE

La question de la régénération post-menstruelle de la muqueuse utérine doit être étudiée dans le cadre biologique des phénomènes de régénération.

C'est pourquoi, nous nous sommes efforcé de considérer cette question à la lumière des nombreux travaux parus jusqu'à ce jour et de chercher une explication des faits morphologiques que nous avons pu observer, dans des phénomènes biologiques particulièrement précisés chez certains animaux.

Tous ceux qui se sont intéressés à cette question insistent longuement sur les conditions locales : vasculaires, tissulaires et nerveuses régissant la croissance harmonieuse des éléments néoformés.

C'est sur ce plan général que nous voulons développer notre argumentation.

Quelles que soient les théories émises sur les délabrements physiologiques de sa muqueuse au moment de la menstruation, l'utérus peut en certaines circonstances (accouchement, curettages appuyés) présenter des phénomènes totaux de régénération de la muqueuse qui se produisent avec le concours des éléments profonds restés *in situ* : le chorion qui commande la réceptivité locale et les formations glandulaires profondes à partir desquelles la croissance de la muqueuse pourra s'effectuer normalement. Si l'intégrité de l'épithélium profond n'est que secondaire, la qualité du chorion conjonctif le place au premier plan de ces phénomènes.

Il a été amplement démontré par une expérimentation soignée étalée sur plus d'un demi-siècle que les phénomènes de régénération avec *restitutio ad integrum* des tissus considérés ne peuvent se produire qu'en présence de circonstances biologiques faisant notamment entrer en jeu les substances actives, dans le cas présent et pour une bonne part les hormones ovariennes, ainsi que le système nerveux.

Ce déterminisme très général se retrouve au niveau de l'endomètre et il est évident qu'une lésion intéressant un quelconque de ces facteurs, qu'il soit nerveux, tissulaire (réceptivité conjonctive) ou hormonal, sera à la base de dystrophies plus ou moins importantes de la muqueuse néoformée.

ACTIONS HORMONALES

Si l'on examine les influences locales au niveau de l'endomètre, ce qui frappe immédiatement, c'est l'action ovarienne cyclique, bien connue, qui met en jeu les deux hormones sexuelles types : la folliculine et la progestérone.

L'action de la folliculine a été trop longuement étudiée pour que l'on s'attarde à préciser ici des actions physiologiques connues de tous.

Remarquons simplement l'importance de son rôle trophique et mitotique, indispensable à la régénération de la muqueuse.

Il s'exerce aussi bien sur le chorion que sur l'épithélium glandulaire. Il nous semble d'ailleurs que le développement épithélial est toujours consécutif à l'action locale de la folliculine au niveau du conjonctif et que c'est la sensibilité du chorion qui commande les réactions épithéliales à l'hormone. Ceci semble logique puisque l'on ne peut pas concevoir un développement glandulaire normal dans un chorion hypoplasé.

Ces données font de la folliculine l'hormone trophique de régénération par excellence. Ce rôle trophique est d'ailleurs en partie du moins, sous la dépendance du système nerveux.

La réceptivité propre des organes sexuels dérivés des canaux de Müller est bien mise en évidence au niveau de l'endomètre par l'expé-

rimentation tendant à créer la surcharge en hormone de ces zones de réceptivité. Le rôle œstrogène semble donc lié, tant pour la folliculine que pour les œstrogènes de synthèse, à la nature des récepteurs.

L'action qu'on pourrait qualifier de spécifiquement œstrogène de l'hormone ne se manifeste qu'au niveau des organes dérivés des canaux de Müller. C'est ainsi qu'une hémorragie nasale périodique, par exemple, bien qu'indirectement liée à une action hormonale, ne peut être en rien considérée comme déterminée par un phénomène de réceptivité de la muqueuse tel qu'il se produit dans l'endomètre au moment de la menstruation.

Il existe en effet, outre les actions pharmacodynamiques générales de la folliculine, résidant surtout en phénomènes vaso-moteurs — muqueuse nasale du singe — (MORTIMER et COLLIP) et vago-sympathiques, des actions relevées au niveau de l'utérus et sur lesquelles on a beaucoup insisté dernièrement.

L'activité cinétique des endothéliums vasculaires, aussi bien capillaires que veineux ou artériels, sous l'influence de la surcharge folliculinique expérimentale, est en effet notable.

Ces modifications structurales des éléments vasculaires ont été vues au niveau du myomètre (hypertrophie des cellules périthéliales des capillaires) et BIMES a insisté sur des modifications qui nous intéressent particulièrement ici :

L'endomètre présente au niveau des couches superficielles du chorion, des pelotons capillaires avec congestion intense, des suffusions sanguines pouvant atteindre une importance très grande, que nous pouvons retrouver dans certains syndromes hyperfolliculiniques de la femme où elles sont quelques fois particulièrement étendues.

La partie profonde de l'endomètre, au contraire, présente des phénomènes morphologiques tout à fait différents et mettant spécialement en évidence la sensibilité moindre du chorion profond juxta-musculaire.

L'activité cinétique des cellules conjonctives du chorion se manifeste d'une façon très marquée à ce niveau.

En effet, les réactions congestives laissent place à un enrichissement en substance collagène et la conséquence logique de ce fait réside dans l'absence ou le très petit nombre de mitoses dans l'épithélium glandulaire correspondant.

L'action hyperœstrogénique amène en outre des modifications nucléaires dans le chorion et dans l'épithélium glandulaire, dirigées dans le sens de la stimulation cinétique qui peut être aberrante, entraînant des anomalies mitotiques telles vraisemblablement la polyploïdie et la polyténie par endomitoses, la pseudo-mitose et la bi-nucléation (Picard).

On peut noter également qu'au cours du cycle normal, il existe une grande concentration d'acide ribonucléique dans le cytoplasme de l'épithélium glandulaire (ATKINSON et collaborateurs). Le volume nucléaire suit la même courbe et atteint son maximum aux environs du 20^{me} jour.

Pendant toute cette régénération de l'endomètre, les phénomènes sécrétoires sont absents et n'apparaîtront qu'à l'occasion de l'action lutéinique avec modifications du potentiel d'oxydoréduction.

Pour intéressants que soient les nombreux travaux parus sur les modifications morphologiques ou métaboliques observées au cours du cycle menstruel féminin, sous l'action de la folliculine, toutes ces observations entrent dans le cadre de l'activité des substances agissant sur la prolifération cellulaire.

La folliculine est universellement répandue dans le règne animal puisqu'on la rencontre aussi bien chez les Mammifères que dans les ovaires des Oiseaux, Poissons, Batraciens, Arthropodes, Mollusques et Vers et dans les végétaux — les châtons mâles du saule *Salix Capria* en contiennent deux cent unités au kilog. Les huiles de noix et de palme en possèdent également. On ne peut donc pas trop insister sur son rôle œstrogène spécifique.

Cette hormone semble avant tout une hormone métabolique agissant sur la prolifération cellulaire au niveau de tous les tissus organisés et son rôle œstrogène semble intimement lié dans l'espèce humaine à la qualité du tissu conjonctif soumis à son action.

La progestérone possède des propriétés un peu différentes du fait de son action synergique.

Si elle possède un certain pouvoir mitotique — MORICARD a montré que l'injection de progestérone chez la lapine castrée amenait un état polypoïde et œdémateux de la muqueuse — son rôle paraît surtout destiné à modifier le potentiel d'oxydo-réduction de la cellule glandulaire utérine dans le sens sécrétoire et de modifier la morphologie du tissu conjonctif afin de permettre que l'état sécrétoire s'établisse au niveau de l'épithélium glandulaire. C'est ce qui fait de cette substance, l'hormone indispensable à la nidation de l'œuf fécondé alors que les effets folliculiniques peuvent être obtenus avec des substances d'action purement mitotique et trophique à condition qu'elles respectent les facteurs biologiques de la régénération tissulaire.

C'est le cas par exemple de l'hématoporphyrine (Rodewald) et de certains œstrogènes de synthèse à molécules non cycliques.

Tout semble se passer comme si l'organe récepteur réglait l'action des substances hormonales à son niveau et cette importante fonction incombe au tissu conjonctif du chorion de la muqueuse dans le cas de l'utérus, comme nous l'avons dit plus haut.

Cette action réceptrice est extrêmement sensible et la surcharge hormonale peut créer des lésions pathologiques du chorion difficilement réversibles, allant jusqu'à la dégénérescence des éléments cellulaires du tissu conjonctif.

Cette sensibilité extrême aux excitations des substances actives peut en outre expliquer que, si les corps œstrogènes sont susceptibles d'amener des modifications de la muqueuse utérine, ils ne sont pas seuls à déterminer cette action qui peut être reproduite avec plus ou moins de succès par des substances liées intimément aux phénomènes de la vie cellulaire, tels les poisons des systèmes sympathiques ou parasympathique.

Nous attachons pour notre part une grande importance à ces faits qui peuvent avoir un intérêt thérapeutique considérable car les dangers des traitements hormonaux intensifs, surtout lorsqu'ils sont appliqués au niveau des zones réceptrices, ne sont pas certainement à négliger.

SYSTÈME NERVEUX

On sait que chez les vertébrés le système nerveux joue un rôle prédominant dans la régénération et que l'interaction neuro-humorale est particulièrement importante dans les phénomènes non cicatriciels de néo-formations.

L'indépendance des centres supérieurs quant à la restitution des pattes postérieures chez le têtard d'*Alytes* a été mise en évidence par WINTREBERT (1905). Une expérimentation poussée a permis de rapporter ces facteurs au système sympathique (P. WEIS, O. SCHOTTE) ou aux ganglions spinaux (PIERRA LOCATELLI).

GUYENOT (1931) insiste sur le fait suivant : « dans tous les organismes où le système nerveux a acquis un développement et une différenciation marqués, les phénomènes de régénération lui apparaissent très étroitement soumis ». Une loi générale veut également, d'après cet auteur, que l'intensité de l'action nerveuse développée au cours de la régénération soit fonction de l'importance de la masse de tissu nerveux avec laquelle la plaie reste en liaison.

Les expériences de PIERRA LOCATELLI (1924), GUYENOT et SCHOTTE (1926), réalisant des déviations du nerf sciatique chez le Triton, ont permis d'établir le fait suivant : si le système nerveux détient un pouvoir excitant ou même déclenchant sur la régénération tissulaire, il est inapte à réaliser une action déterminante qualitative. En effet, dans les territoires neutres dépourvus de potentialité régénérative (paroi abdominale par exemple) le nerf dérivé ne produit aucune néo-formation.

Il s'agit donc d'une action excitante indispensable, mais qui n'est pas spécifique.

Le second facteur indispensable est dévolu au « territoire de régénération » imposant son déterminisme aux éléments néoformés répondant à la zone d'influence.

*
* *

Ces divers phénomènes rencontrés au cours de la régénération chez les vertébrés se rencontrent également chez la femme, dans la muqueuse utérine et il n'est pas sans intérêt de rapprocher l'expérimentation hormonale et nerveuse réalisée récemment à ce niveau avec les expériences déjà anciennes et classiques dont nous venons de rappeler brièvement quelques exemples.

Il nous paraît indéniable que les phénomènes décrits et commentés en biologie générale sont les mêmes chez les animaux à potentialité régénérative élevée que chez la femme au niveau de l'endomètre, bien que chez les Primates, les processus de néo-formation organisés soient réduits à leur plus simple expression et limités à certaines zones électives.

La complication du système nerveux n'est d'ailleurs pas faite pour simplifier le problème ; les bases d'action restent malgré tout identiques quant aux phénomènes régénératifs et tout semble se passer comme si la notion de territoire était remplacée par celle de zone d'influence hormonale.

C'est d'ailleurs une façon d'expliquer que les greffes de muqueuse vaginale sous la peau de l'oreille d'un castrat ne réagissent aux incitations hormonales que si elles reposent sur leur chorion conjonctif (qui possède les cellules nerveuses interstitielles sensibles à cette action).

La contre-expérience met d'ailleurs facilement en évidence le fait que l'excitation nerveuse simple n'est pas suffisante pour assurer la régénération de la muqueuse et que la folliculine n'agit pas *in vitro* sur les cultures de l'épithélium utérin.

On connaît d'autre part l'action renforçatrice et mimétique, mise dernièrement en évidence, de certains poisons du sympathique ou du vague, et l'on a pu par une suite de très belles expériences éliminer successivement les relais nerveux sympathiques et ramener le problème à celui d'une action nerveuse locale intra-murale pouvant peut-être se trouver rapportée aux cellules ganglionnaires disséminées dans les tuniques musculaires des cornes utérines (chez le Rat) ou plus récemment aux cellules interstitielles du réseau terminal (Travaux de COUJARD, CHAMPY, BIMES, PLANEL).

Ceci correspond à ce que l'on sait des actions nerveuses locales de la régénération chez les Vertébrés à système nerveux complexe et de leur indépendance des centres supérieurs.

*
* *

Les phénomènes de régénération de l'endomètre et par suite une grande partie de la question de la réceptivité, sont donc liés à la fois à des facteurs hormonaux et à des facteurs nerveux sans qu'il soit possible de les dissocier dans leur action. Ces facteurs entrent dans le cadre des phénomènes de la régénération physiologique ou accidentelle et appartiennent à un groupe d'actions biologiques connues depuis fort longtemps.

Considérée sous cet angle, la réceptivité utérine apparaît liée à trois éléments principaux :

1^o Le *chorion conjonctif*, au premier plan, avec ses possibilités embryonnaires de réponse aux actions hormonales.

2^o le *facteur hormonal* possédant tout ou partie de la spécificité réactionnelle sur un tissu donné.

3^o le *facteur nerveux local*, pouvant éventuellement subir les influences des centres nerveux supérieurs et réagir lui-même aux facteurs humoraux locaux dont le rôle réflexogène n'est pas à négliger.

La notion de réceptivité, au sens le plus général du mot nous semble mériter également quelques précisions.

Les actions locales dues aux œstrogènes sont très différentes suivant l'organe auquel on s'adresse. Il existe des zones d'imprégnation hormonale où la présence de folliculine est constante et a été mise en évidence depuis longtemps par les méthodes de dosage chimique. On sait que l'utérus possède la concentration hormonale la plus importante de l'organisme ainsi que l'ont montré BROUHA et SIMONNET (1927). Tous les organes du bassin féminin sont d'ailleurs sous l'influence de cette imprégnation folliculinique ; le muscle psoas contient de 160 à 1.600 U.S. de folliculine par kilogramme de substance (FRANK, GOLDENBERG et SPIELMAN, 1933).

Il est nécessaire d'établir une discrimination nette entre l'état d'imprégnation hormonale, qui est un phénomène mécanique dû à la diffusion de l'hormone et l'état de réceptivité hormonale qui met en jeu des phénomènes beaucoup plus complexes.

Nous voudrions sur ces bases exposer schématiquement notre interprétation de ces différents modes d'action.

Nous éliminons d'emblée du cadre des organes réceptifs ceux qui doivent leur concentration hormonale, si importante soit-elle, aux phénomènes d'imprégnation de voisinage. C'est le cas du psoas que nous avons cité plus haut.

Parmi les organes réceptifs, il convient de faire une distinction de degré entre des phénomènes très différents, quoique liés directement aux actions hormonales.

Le phénomène réceptif élémentaire répond à des modifications trophiques de certains tissus ou organes, sous l'influence d'une excitation hormonale donnée. On peut étudier ces modifications au niveau des peaux sexuelles que présentent certains animaux (Guenon) — on a affaire dans ce cas à des phénomènes hydrolipopexiques — Nous faisons entrer de tels tissus ou organes dans le cadre des *zones réactionnelles*.

Un exemple de sensibilité aux actions hormonales est également présenté par la muqueuse vaginale qui desquame d'une façon cyclique, rythmée par les actions hormonales locales.

Cette desquamation cyclique ne présente cependant que les caractères de tous les épithéliums malpighiens (phénomènes d'équivalence entre la desquamation et la régénératoïn). L'imprégnation hormonale ne fait que préciser (glycogène) et exagérer éventuellement ces phénomènes. Cette desquamation constante, mais suivant la courbe d'action hormonale entre dans le cadre des régénérations continues. L'absence d'action hormonale réduit, mais n'annule pas totalement cette desquamation.

Nous faisons entrer cette sorte de tissu ou d'organe, présentant des modifications morphologiques sous l'influence des variations hormonales — sans que leurs caractères histologiques spécifiques puissent être détruits par une absence d'action hormonale — dans la catégorie des *organes sensibles*.

Le cas de la muqueuse utérine, soumise à une régénération périodique totale ou presque et pouvant se reformer après sa destruction traumatique dans son intégrité, représente le fragment d'organe le plus sensible aux influences des hormones sexuelles de l'organisme. Cette régénération est en effet entièrement conditionnée par les influences hormonales locales et l'absence d'action de ces substances ne permet pas la reproduction du cycle menstruel normal.

Nous faisons entrer un tel tissu ou organe, présentant des phénomènes morphologiques liés directement à une action hormonale et perdant ces caractères par l'absence d'action hormonale dans le cadre des *organes récepteurs* vrais, à potentialité de réceptivité maxima.

*
* *

Comme on peut le voir d'après cet essai de classification, la notion de réceptivité apparaît extrêmement complexe et si sa régulation nous échappe encore en grande partie, il est cependant intéressant de noter que les substances hormonales, au fur et à mesure qu'elles précisent leurs actions locales, sont soumises à des lois de réceptivité tissulaire de plus en plus strictes. Dans le cas d'une hormone à grand rayon d'action telle que la folliculine, par exemple, la superficie des zones intéressées varie en fonction inverse de l'effet spécifique.

L'action vaso-dilatatrice est très répandue dans l'organisme parce que non spécifique, alors que l'action œstrogénique vraie n'est réservée qu'à une partie du tractus Müllerien. On peut d'ailleurs se demander jusqu'à quel point certains syndromes tels que l'endométriose ne relèvent pas de cette hypersensibilité conjonctive liée à la réceptivité hormonale. On peut émettre l'hypothèse qu'une sensibilité pathologique du tissu conjonctif est susceptible de créer des zones de réceptivité anormale présentant la structure endométriale.

Il semble exister au niveau du tissu conjonctif indifférent de véritables phénomènes d'inhibition d'action des hormones ; nous insisterons plus loin sur les dangers d'application de ces mêmes substances aux tissus réceptifs qui possèdent des potentialités de fixation hormonale élevées.

Que l'on nous permette d'insister également, à la faveur de cette classification sur une loi fondamentale de l'exploration fonctionnelle endocrinienne qui veut que l'on s'adresse électivement aux récepteurs (organes de réceptivité maxima) pour connaître l'action véritable de l'hormone à leur niveau.

Beaucoup d'échecs de la méthode des frottis vaginaux viennent de là. On sait qu'il existe sur le plan pathologique des dissociations cliniquement appréciables de réceptivité hormonale et MORICARD a eu le mérite d'attirer en France, l'attention sur les métroses de réceptivité.

L'étude de ces dissociations ainsi que des différences physiologiques de réceptivité aux diverses étapes de la vie génitale nous entraînerait trop loin.

Il y a en outre des zones de sensibilité diverses au sein d'un même organe et cette question retient tout particulièrement notre attention actuellement ; nous y reviendrons ultérieurement.

Nous insisterons seulement sur le fait que la réponse d'un récepteur, d'une zone sensible et d'une zone réactionnelle peut être absolument différente et l'examen d'un seul groupe de réceptivité ne peut souvent faire présumer en rien de l'état des autres.

C'est là une des bases du « cadrage » endocrinien assez souvent négligée en pratique courante.

ESSAI DE MISE EN ÉVIDENCE
DES HORMONES GÉNITALES FEMELLES
PAR L'HISTOFLUOROSCOPIE
EN LUMIÈRE ULTRA-PARA-VIOLETTE FILTRÉE

Nous voudrions dans un très court exposé rappeler certaines propriétés chimiques et pharmacodynamiques susceptibles de préciser

la compréhension des techniques par lesquelles nous nous sommes efforcé de mettre en évidence certaines actions locales des hormones ovariennes au niveau de la muqueuse utérine.

FOLLICULINE

La Folliculine se présente comme une substance cristalline blanche se révélant suivant sa température de cristallisation sous plusieurs formes à point de fusion différent.

Monocline métastable	256°
Orthorhombique métastable	259°
Orthorhombique stable	259°

Elle est pratiquement inaltérable à l'abri de l'air, mais facilement oxydable.

Sa température de fusion et sa sublimation sous un vide de 0,002 mm à 200° maxima nous interdit la méthode de micro incinération des tissus pour la mettre en évidence (température de microincinération = 600° environ).

Sa solubilité faible dans l'eau (1/500.000^e) nous autorise par contre les méthodes de congélation pour les examens sur coupe.

Son pouvoir rotatoire en solution au 1/200^e dans le dioxane est de : 15° + 163° et son spectre d'absorption en solution neutre présente une bande avec un maximum vers 282 — 285 μ .

Ces derniers caractères peuvent présenter un intérêt de contrôle dans sa détection histochimique.

Réactions colorées. — Elles sont nombreuses, mais difficilement applicables en histologie.

La réaction de Millon, suivant la technique appliquée par Combes pour les tissus végétaux, pourrait lui être appliquée, Son manque de spécificité lui retire une grande partie de sa valeur.

Les diverses autres réactions :

— action de la solution alcoolique d'acide silicotungstique ;

— dissolution dans le réactif de Fröhde ;

— action de l'anhydride phtalique, du trichlorure d'antimoine ;
ne nous ont pas donné de résultats microscopiquement ou histochimiquement valables du fait de leur difficulté d'application à des tissus animaux.

C'est à l'acide sulfurique concentré, malgré ses grandes difficultés d'emploi et les destructions considérables qu'il amène au sein des tissus, que nous nous sommes adressé.

Cette réaction connue en chimie organique sous le nom de réaction de Kober permet de mettre en évidence la folliculine, à la fois par une

coloration jaune et par une fluorescence verte sous l'action de la lumière ultra-violettes filtrée de $\lambda = 3650 \text{ \AA}$ qui donne un spectre d'absorption connu et que l'on peut facilement vérifier par spectroscopie.

Malgré de très sérieuses difficultés d'application qui nous ont interdit jusqu'à présent d'en faire une méthode pouvant être appliquée avec suffisamment de rigueur en histochimie, nous avons enregistré des résultats macroscopiques intéressants sur lesquels nous reviendrons plus loin.

Propriétés physiologiques. — C'est sur les propriétés biologiques de la folliculine que sont basés les tests d'Allen et Doisy (frottis vaginal chez le rongeur femelle castré) et Doisy-Curtius (ouverture du vagin de la Rate impubère).

In vitro, ainsi que l'a démontré Verne dans une série d'expériences demeurées classiques, la folliculine n'a pas d'effets sur la culture du tissu.

Ce fait est intéressant au point de vue action locale, car il présuppose que la folliculine ne peut agir que sur l'utérus physiologiquement relié à l'organisme, notamment par voie sanguine, puisque le même auteur a pu montrer que l'addition de sérum d'animal ayant reçu une injection de folliculine améliore notamment la culture.

A l'étage cellulaire, la folliculine ralentit le pouvoir d'oxydo-réduction de la cellule alors que la testostérone l'augmente. Ce pouvoir est d'ailleurs inversé à hautes doses, ce qui explique peut-être en partie les effets paradoxaux relevés au niveau de l'endomètre lors de l'administration *in utero* de trop fortes quantités d'œstrogènes en clinique courante.

Notons également le rôle mucifiant de la folliculine représenté notamment au niveau du col utérin sous forme de la glaire filante du 14^e jour qui est un très bon signe d'ovulation. Nous étudions actuellement ce phénomène par la fluoroscopie en lumière ultra-para-violette filtrée, afin de rechercher un test possible d'ovulation.

L'ambosexualité hormonale des hormones folliculaires et de la testostérone est également une notion classique (action œstrogène de l'hormone mâle et masculinisante de la folliculine) mais nous ne nous sommes pas spécialement attaché à ces faits qui relèvent plutôt de l'interaction hormonale.

Nous avons employé dans notre expérimentation le benzoate de di-hydro-folliculine qui représente le mono-ester-benzoïque de la fonction phénol en 3 de la di-hydro-folliculine.

Ce corps se présente commercialement à l'heure actuelle sous forme de suspensions aqueuses ou d'émulsions cristalline très pratiques du fait de leur solvant et que nous avons employé indifféremment.

Il ne nous semble pas inutile de faire un bref rappel des produits du métabolisme folliculinique intermédiaire et d'excrétion qui sont connus actuellement.

Les auteurs anglo-saxons qui se sont livrés à d'importants travaux sur la question (SMITH et VAN S. SMITH 1950) sont parvenus aux conclusions suivantes :

il existe trois types d'œstrogènes isolés dans les urines, soit à l'état libre, soit conjugués à l'acide glycuronique :

- L' α -œstradiol ou œstrogène primordial ;
- L'œstrone ;
- L'œstriol.

Les urines renferment également les produits d'oxydation de l'œstradiol et de l'œstrone.

L' α -œstradiol présente en effet un métabolisme évoluant soit vers la dégradation en donnant de l'œstrone, susceptible de se transformer en œstriol, soit vers l'oxydation avec perte du pouvoir œstrogénique.

La transformation de l' α -œstradiol en œstrone est réversible. celle de l'œstrone en œstriol ne l'est pas.

D'après les SMITH, « le rôle fondamental est joué, non par la folliculine, mais par certains produits de son métabolisme, précisément par les corps oxydés qui seraient responsables de la stimulation hypophysaire et déclencheraient la libération d'hormones hypophysaires ».

Les corps à fonction œstrogène sont donc ceux obtenus par dégradation et sont ceux que l'on doit s'efforcer de mettre en évidence au niveau des organes récepteurs.

PROGESTÉRONE

La progestérone se présente comme une poudre blanche, cristalline, se révélant sous deux formes isomériques cristallisées :

α -progestérone = progestine B ou lutéostérone C ;

β -progestérone = progestine C ou lutéostérone B.

Ces deux isomères de même pouvoir rotatoire $\alpha_D : + 192^\circ$ (alcool) — + 200° (CH.CIS).

α Rhombique	↑ ↓	cristallisation
β Monocyclique	↓ ↑	

Ces deux isomères présentent une bande d'absorption dans l'ultra-violet avec maximum à $240 \text{ m}\mu$ ($2.400 \text{ \AA}$).

La β -progestérone s'oxyde facilement ; elle est légèrement soluble dans l'eau, permettant cependant les méthodes de coupe à la congélation, soluble dans les liqueurs alcalines qui la décomposent ; présentant une grande solubilité dans de nombreux liquides, notamment l'alcool méthylique, l'acétone et le benzène.

Réactions colorées. — Les réactions classiquement employées en chimie sont difficilement applicables à l'histochimie :

Traitée par l'hydroxylamine, la progestérone donne une dioxine dont le point de fusion est voisin de 247° (Pharmacie Française, 1937).

En outre, une goutte de la liqueur alcoolique de M-dinitro-benzène à 1 p. 100 et deux gouttes d'une lessive de potasse à 15 p. 100 donnent en présence d'une goutte de solution alcoolique d'hormone une coloration brun-violet ou rouge.

La progestérone seule ne donne pas de fluorescence avec l'acide sulfurique pur, on lumière ultra-para-violette filtrée.

Utilisant les propriétés fluoroscopiques en lumière ultra-para-violette de $\lambda = 3.650 \text{ \AA}$, suivant la technique de notre Maître, Monsieur le professeur TURCHINI, nous avons pu mettre en évidence le fait suivant que nous n'interprétons pas pour l'instant :

Les suspensions cristallines de progestérone, en présence d'une suspension de benzoate de di-hydro-folliculine et d'acide sulfurique concentrés présentant une fluorescence violet nacré sous l'influence de la lumière ultra-para-violette filtrée. Ce phénomène est observable *in vitro*.

Il nous a paru très difficile de mettre cette hormone en évidence même macroscopiquement au sein d'un tissu animal.

Nos résultats sont trop inconstants pour que nous puissions en tenir compte actuellement.

Propriétés physiologiques. — Elles sont remarquables du fait que l'action est strictement limitée à un sexe.

Son action la plus importante se situe au niveau de la muqueuse utérine où elle détermine l'apparition de glycogène, d'épines conjonctives revêtues d'un épithélium glandulaire sécrétoire et de plages déciduales péri-vasculaires autour des artérioles spiralées de l'endomètre.

Cette action est considérée actuellement comme spécifique.

Ses effets sont parfois comparables à ceux des hormones mâles (apparition de glycogène dans la muqueuse utérine par exemple). Elle peut exercer une certaine suppléance auprès des hormones corticales et des animaux surrénalectomisés ont pu être maintenus en vie grâce à des injections répétées de progestérone.

Cette action est spécifique et ne peut être réalisée ni par l'œstrone, ni par la testostérone.

Citons pour mémoire les tests biologiques qu'elle a suscitée :

Corner-Allen (sur la lapine adulte castrée) ;

Clauberg (sur la lapine impubère ou isolée depuis un mois) ;

Courrier (sur lapine adulte castrée).

Pratiquement, il est intéressant de noter que si l'unité nidatrice de Courrier est à peu près égale à l'unité de Clauberg et correspond à 0,5 mg — 1 mg de progestérone cristallisée, l'unité Corner est un peu plus élevée.

Ces hormones que l'on extrayait autrefois du tissu animal sont maintenant fabriquées par synthèse aussi bien pour la folliculine que pour la progestérone et que leur dosage habituel en thérapeutique se fait en milligrammes.

Nous n'insisterons pas, malgré leur grand intérêt sur les associations hormono-vitaminiques qui dépasseraient le cadre de cet exposé. Il en est de même des associations hormonales qui ont donné de très beaux résultats entre les mains de Courrier, Zondek et leurs collaborateurs et qui sont maintenant couramment employées en thérapeutique.

Nous n'avons fait aucune tentative de mise en évidence de ces associations en vue de ce travail.

TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION ET RÉSULTATS PARTIELS OBTENUS

Ainsi que nous l'avons signalé au cours de cette brève nomenclature hormonale, nous nous sommes adressé aux réactions obtenues avec la folliculine surtout et accessoirement la progestérone, au niveau de tissus prélevés au cours d'hystérectomie ou provenant d'animaux de laboratoire ayant subi une surcharge oestrogénique importante.

La technique que nous rapportons ci-dessous est celle qui nous a servi à mettre en évidence les résultats macroscopiques nets et d'après laquelle nous nous sommes efforcé d'établir une technique histo-chimique qui n'est qu'ébauchée jusqu'à présent.

Nous avons éliminé de la réaction chimique de Kober, à l'acide sulfurique le β -naphthol qui diminue la fluorescence et n'avons pas tenu compte de la réaction colorée trop peu nette au niveau des tissus pour concentrer notre attention sur les faits de fluoroscopie pure sous lumière ultra-para-violette filtrée.

Nos résultats de base *in vitro* ont été les suivant :

Benzoate
de dihydrofolliculine + SO^4H^2 = Col. jaune. Fluor. vert pâle.

— id^o — + Alcool Butylique = Rien.
 + SO^4H^2 = Col. jaune. Fluor. verte très nette.

— id^o — + Acétone = Rien.
 + SO^4H^2 = Col. jaune. Fluor. verte nette.

— id^o — + Alcool butylique.
 + acétone.
 + SO^4H^2 = Col. jaune. Fluor particul.nette

Le but des deux derniers mélanges est de dissoudre, puis de recristalliser la folliculine afin d'obtenir une technique se rapprochant de celle applicable *in vivo*.

Si on ajoute du formol (12 p. 100 neutre) ou du liquide fixateur de Bouin, on obtient une baisse immédiate de la fluorescence suivie de son extinction plus ou moins rapide, avec virage de la coloration jaune au rouge brun. Ceci notamment avec le formol, ce qui complique le problème de la fixation histologique.

In vivo, notre expérimentation a porté surtout sur la souris. Nous avons injecté à un lot de souris femelles non gravides (sept animaux d'expérience et trois témoins) des quantités d'hormone allant de deux à dix milligrammes de benzoate de folliculine, dans la région dorsale ou abdominale.

En raison du volume d'injection nécessaire, le décès des animaux est survenu d'ordinaire assez rapidement. Lorsqu'ils ont survécu suffisamment longtemps, nous avons pu noter des zones de diffusion hormonale nettes.

Dans tous les cas, nous avons retrouvé au point d'injection une zone de fluorescence verte caractéristique. Cette zone diffuse assez rapidement, comme on peut le constater deux heures après, créant une surface d'absorption considérable liée certainement aux propriétés diffusantes du solvant qui entraîne des microcristaux de folliculine. Nous avons relevé particulièrement ce fait au niveau des séreuses, notamment du péritoine, en cas d'injection profonde au niveau de la paroi abdominale.

Nous avons été dans l'impossibilité de mettre localement la folliculine en évidence au niveau de l'utérus, en raison de la petite taille de celui-ci chez la souris.

Cet organe ne permet pas d'observations microscopiques suffisamment précises pour que nous puissions en tenir compte.

Devant ces difficultés, nous avons songé à nous adresser à des pièces opératoires — hystérectomies notamment — provenant du service de Clinique gynécologique de notre Maître, Monsieur le professeur ROUX et examinées pratiquement d'une façon extemporanée.

Deux sortes de recherches ont été effectuées :

1° L'utérus nous a toujours présenté, sous l'influence de l'acide SO_4H^2 concentré et examiné en lumière ultra-para-violette, un écoulement de fluorescence vert clair constitué par l'acide entraînant la folliculine fixée à son niveau.

La muqueuse apparaît toujours d'une fluorescence différente de celle du myomètre, notamment dans les hyperplasies glandulaires kystiques.

Si ces caractères sont particulièrement faciles à mettre en évidence macroscopiquement, les difficultés se révèlent très difficilement sur-

montables à l'étage cellulaire en raison de l'impossibilité de conserver la structure intime du tissu. Les problèmes posés par la fixation qui oblige à couper des tissus (non fixés préalablement) à la congélation compliquent également le problème.

2° L'ovaire, en raison de sa richesse en substance actives, présente un grand intérêt.

Le corps jaune, chargé de pigment lutéinique, apparaît jaune d'or lorsqu'on l'examine sous U.V. et le reste du parenchyme ovarien nacré. Les kystes folliculaires n'ont pas de fluorescence propre, le sang rencontré en grande quantité au niveau du hile non plus.

Avec SO^4H^2 , il faut tout d'abord éliminer le sang par lavage rapide au jet. Le sang donne, en effet, avec SO^4H^2 et sous lumière U.V. une fluorescence pourprée caractéristique due à la libération de l'hématoporphyrine (J. TURCHINI et A. MOCQUOT, 1952). Le corps jaune apparaît alors avec une fluorescence complexe, pourpre par le sang dont il est gorgé, et violacé par sa charge hormonale. Ces fluorescences sont difficiles à dissocier. Après élimination de ces substances par l'acide qui s'écoule, le pigment apparaît nettement avec une coloration renforcée.

Le cortex ovarien est blanc nacré, avec fluorescence différente en intensité au niveau des vaisseaux et qui nous fait soupçonner une imprégnation hormonale de ceux-ci.

S'il existe des kystes folliculaires, leur contenu présente très souvent une fluorescence verte nette.

Toutes ces pièces étaient fraîchement prélevées, 20 à 25 mn, et coupées, soit à la congélation à assez forte épaisseur, soit au rasoir. La fixation ou l'addition d'autres acides courants (chlorhydrique, acétique, formique, nitrique) effectuée dans un but de contrôle, n'a pas permis de mettre en évidence ces réactions révélées uniquement par l'acide sulfurique et qui de ce fait semblent assez spécifiques pour que nous puissions en tenir compte.

RÉCEPTIVITÉ HORMONALE LOCALE ET THÉRAPEUTIQUE GYNÉCOLOGIQUE

L'intérêt purement scientifique que peut soulever l'étude des questions relatives à la réceptivité tissulaire locale se justifie pleinement en clinique gynécologique où l'on peut retrouver les mêmes problèmes.

Les grands syndromes endocriniens que l'on rencontre en pratique gynécologique peuvent en effet se rattacher aux trois groupes de réceptivité dont nous avons parlé plus haut et il faut remarquer à ce sujet que les résultats thérapeutiques sont en fonction de la catégorie considérée.

Dans le *premier groupe* se rangent les organes récepteurs, à potentialité de réceptivité maxima. Ils représentent les organes ou fragments d'organes les plus sensibles à l'action spécifique des hormones sexuelles et l'absence d'action hormonale modifie considérablement leurs caractères histologiques.

C'est le cas de la muqueuse utérine.

Dans le *second groupe* l'on peut ranger les organes ou tissus présentant des modifications importantes sous l'influence des actions hormonales locales sans que leurs caractères histologiques puissent être détruits par une absence d'action hormonale.

C'est par exemple le cas de la muqueuse vaginale dont la desquamation entre dans le cadre des phénomènes propres aux épithéliums malpighiens, mais est rythmée par les variations d'action hormonale.

Dans le *troisième groupe*, celui des zones réactionnelles, comprenant les zones réagissant d'une façon quelconque à une action hormonale sexuelle, on assiste seulement à un phénomène réceptif élémentaire amenant des modifications trophiques plus ou moins importantes de certains organes ou groupes d'organes.

Ce dernier groupe est très vaste et est certainement à la base de multiples erreurs de diagnostic.

Il est donc nécessaire de préciser que la thérapeutique hormonale sera extrêmement différente suivant la catégorie d'affections considérées et que si le groupe I, comprenant les organes récepteurs vrais, est sensible d'une façon souvent spectaculaire à l'action des substances hormonales, il n'en est pas de même des groupes II et III dans lesquels on rencontre fréquemment de grosses difficultés thérapeutiques qui obligent à multiplier et varier les traitements quelquefois sans résultat rapidement appréciable.

Ceci est vrai notamment dans le cas de certaines vaginites trophiques ou des prurits.

Il est intéressant en outre de remarquer que, plus la réceptivité est grande, plus la spécificité hormonale s'adresse à un territoire limité et ce fait justifie en partie les thérapeutiques hormonales locales dont il serait malgré tout illusoire de sous-estimer les dangers.

Les hormones génitales ont été administrées par toutes les voies et leurs indications sont trop souvent posées en se basant sur un cadrage hormonal quelque fois réduit à sa plus simple expression ou sur une impression clinique très approximative ne permettant pas de poser un diagnostic de certitude.

Il semble évident, avec ce que l'on sait aujourd'hui de la réceptivité tissulaire locale et de son extrême sensibilité, que la marge de sécurité soit beaucoup plus grande pour certaines voies d'administration que pour d'autres et que l'injection intra-musculaire d'hormone sexuelle

pratiquée au sein d'un tissu conjonctif indifférent, à distance des récepteurs, si elle est moins active est également moins dangereuse qu'une instillation locale endo-utérine ou une injection intra-mammaire, qui apporte au contact d'un tissu éminemment sensible des substances à actions spécifiques.

Affections du groupe I. — Elles sont représentées principalement par les troubles utérins, de symptomatologie fonctionnelle pure et semblent relever de la thérapeutique hormonale spécifique (associée ou non avec des substances sensibilisatrices dont l'emploi est encore peu répandu mais qui nous ont donné, avec notre Maître, Monsieur le professeur ROUX et G. MARCHAL, quelques résultats intéressants sur lesquels nous reviendrons ultérieurement).

Le diagnostic des affections de ce groupe est relativement facile et les remarquables moyens d'exploration fonctionnelle mis au point ces dernières années doivent être employés systématiquement.

La biopsie d'endomètre, sous contrôle de la courbe thermique de Palmer se place au premier plan de ces examens en raison de la facilité avec laquelle elle permet de prendre contact avec le récepteur même.

C'est une méthode de choix et son emploi ne semble pas pouvoir être négligé, ni remplacé actuellement par d'autres examens, tels les frottis vaginaux, à moins d'impossibilité absolue de la pratiquer.

Dans certains syndromes relevant de ce groupe et seulement après avoir acquis une *certitude diagnostique d'élimination d'un facteur organique local*, les méthodes thérapeutiques permettent un apport hormonal direct peuvent être utilisées avec prudence et en milieu qualifié.

Il est à craindre en effet que la simplicité et les effets souvent spectaculaires de l'administration endo-utérine de ces substances ne soit à la base d'erreurs difficiles à rattraper par la suite.

Compte-tenu de ces restrictions, il semble qu'il s'agisse, du fait de sa spécificité, d'une méthode de valeur.

Pour la folliculine, nous avons pu retenir des effets valables de ce mode d'administration dans les hypoplasies utérines par absence d'action folliculinique.

L'emploi de la testostérone, utilisée depuis quelques temps déjà de cette façon dans les hémorragies fonctionnelles donne d'intéressants résultats quoique à notre avis, assez discutables.

Il semble que l'on doive réserver cette méthode à des femmes pour lesquelles les dystrophies secondaires relevées au niveau de l'endomètre ne soient pas à même d'entraver ou de modifier une vie génitale ultérieure.

C'est le cas assez limité des hémorragies périménopausiques, mais nous estimons qu'il est nécessaire auparavant de pratiquer un *examen*

clinique soigneux appuyé par une hystérographie et un curetage biopsique en vue d'éliminer un cancer du corps utérin.

L'action est beaucoup plus intense que par voie intra-musculaire : 60 milligrammes d'acétate de testostérone injectés dans le myomètre en remplacent 200 par voie parentérale (G. DIECKMANN), l'instillation dans la lumière de la cavité utérine réclame des doses encore moindre.

Nous nous rangeons actuellement à la ligne de conduite suivante :

— L'instillation locale endo-utérine de folliculine est la voie de choix lorsqu'on désire obtenir un développement rapide de l'utérus ; le traitement doit être intense, mais peu prolongé. Nous ne pratiquons toutefois cette méthode qu'après l'insuccès des autres modes d'administration et après préparation systématique du récepteur utérin par plusieurs cycles artificiels.

— L'instillation de testostérone seule ou en association avec la folliculine est à rejeter en période d'activité génitale en raison des modifications locales importantes révélées par la biopsie, qui sont la rançon d'une activité souvent spectaculaire.

Affection du groupe II. — Si l'on agit avec de grandes chances de succès sur les troubles hormonaux intéressant l'utérus, il faut bien avouer que la thérapeutique endocrinienne, dans l'état actuel de nos connaissances, s'avère de plus en plus décevante au fur et à mesure que l'on s'adresse à des tissus de réceptivité décroissante.

Les affections relevant du groupe II sont le plus souvent de traitement difficile, aussi importe-t-il dans les syndromes relevant des *organes sensibles*, comme la région vulvo-vaginale ou la glande mammaire, de pratiquer un examen complet et détaillé du récepteur en cause.

Cet examen, s'il est relativement aisé lorsqu'il s'agit d'une vaginite d'origine hormonale, est déjà beaucoup plus complexe lorsqu'on se trouve en présence d'un prurit et devient très difficile pour les dystrophies mammaires.

Les méthodes courantes d'exploration fonctionnelle sont nettement insuffisantes dans ces cas. La biopsie d'endomètre notamment est souvent en échec. Les dissociations utéro-vaginales avec hyperplasie utérine et hypoplasie vaginale en sont un bon exemple que nous avons pu rencontrer assez fréquemment.

L'examen clinique isolé n'apporte pour sa part que peu de renseignements. Seule l'association d'un interrogatoire poussé peut permettre une ébauche de diagnostic.

Trop souvent le traitement est établi en fonction d'un diagnostic approximatif et la fantaisie de règle jusqu'à épuisement de l'arsenal thérapeutique.

C'est pour ce groupe d'affections que les dosages hormonaux apportent un appoint considérable en donnant une idée du taux hormonal, et même si cette valeur est quelquefois discutable et sujette à caution, elle est dans ce cas primordiale en raison de la défaillance des autres moyens courants d'investigation.

Quoiqu'il en soit, un cadrage hormonal complet est absolument indispensable pour donner une idée des réceptivités relatives des autres organes.

Nous n'insisterons pas sur le traitement hormonal des affections de ce groupe. Son instabilité prouve son extrême difficulté et chaque cas doit être traité comme un cas particulier.

Affections du groupe III. — Un problème extrêmement complexe est posé par les troubles intéressants les zones réactionnelles et la multiplicité des facteurs qui interviennent n'est pas faite pour simplifier la question.

M. NETTER s'est récemment élevé contre ce que l'on appelle couramment le syndrome hyper-folliculinique et ses conclusions extrêmement judicieuses devraient mettre à l'abri d'erreurs de diagnostic considérables.

Dans le cadre des zones réactionnelles, en effet, l'on peut faire entrer tout ce qui est susceptible de se modifier sous une influence hormonale d'origine génitale, mais l'étendue et l'imprécision même de ces zones semblent devoir les mettre en dehors d'une action spécifique des hormones sexuelles dont l'action est certainement simulée par de nombreux autres facteurs.

C'est là que l'on peut le plus facilement poser des diagnostics erronés et imposer une thérapeutique de surcharge hormonale trop souvent inefficace sinon dangereuse.

Dans ces cas plus que dans les autres, la nécessité du cadrage hormonal s'impose et tous les moyens d'exploration fonctionnelle doivent être mis en œuvre.

L'étiquette hyper-œstrogénie est trop souvent employée pour masquer un manque absolu de diagnostic et l'on semble oublier fréquemment que l'action des hormones sexuelles s'exerce physiologiquement d'abord sur les organes récepteurs, ceux-ci ont de fortes chances de présenter quelques perturbations, si l'hormone est en hyper ou en hypo-sécrétion. Il semble logique d'estimer que l'intérêt doit se porter d'abord sur ceux-ci ne serait-ce que pour les éliminer ou confirmer le diagnostic.

Le fait que tel ou tel antagoniste hormonal soit à même de modifier un état pré-existant au niveau de ces zones ne prouve rien, la multiplicité même des substances agissant dans le cadre des zones réactionnelles permettant toutes les hypothèses pathogéniques.

*
* *

La nécessité d'un cadrage hormonal solide est donc absolue dans tous les cas et celui-ci doit être pratiqué systématiquement.

En dehors de l'examen clinique et de l'interrogatoire que nous n'envisagerons pas ici, on peut résumer ainsi les méthodes d'exploration fonctionnelle susceptibles d'être utilisées en milieu non spécialisé.

Au premier plan, nous plaçons *la biopsie de l'endomètre*, qui permet de prendre contact directement avec le récepteur utérin et dont le prélèvement à la sonde de Novak avec ou sans aspiration ne présente aucune difficulté et est d'une innocuité absolue. Nous ne la pratiquons jamais chez la jeune fille et effectuons d'ordinaire le prélèvement au 24^e jour du cycle ou plusieurs fois pendant le cycle le cas échéant. Elle doit être accompagnée, chaque fois que cela est possible d'une courbe thermique de Palmer dont on ne peut trop souligner la valeur.

En cas d'aménorrhée récente, il est bon de pratiquer auparavant un test de Galli-Mainini.

L'hystéroggraphie donne également de très bons résultats, nous la pratiquons en principe chaque fois qu'une lésion organique peut être soupçonnée sous les apparences d'un trouble fonctionnel et *toujours* lorsqu'il s'agit d'un trouble génital péri-ménopausique avant d'instituer un traitement hormonal. Elle sera accompagnée, si le moindre doute persiste d'un *curetage biopsique* de la cavité utérine.

L'insufflation tubaire kymographique demande un appareillage particulier et est déjà du cadre des examens spécialisés.

Plus accessibles sont les examens biologiques de la zone vulvo-vaginale, étude du pH vaginal et glaire cervicale.

Nous avons actuellement tendance à abandonner l'étude des *frottis vaginaux* qui n'offrent souvent, à notre avis, qu'un intérêt purement documentaire et de faible valeur diagnostique. l'ovulation étant parfaitement mise en évidence par la courbe thermique. D'autre part les désordres endocriniens sont toujours d'interprétation délicate et le frottis ne reflète que la sensibilité hormonale du vagin.

Si l'on pratique ce mode d'examen, il est nécessaire de ne pas oublier qu'un frottis isolé n'a aucune signification dans la majorité des cas, et qu'il faut répartir les prélèvements sur un ou plusieurs cycles complets avant d'avoir une idée rétrospective de la réceptivité vaginale.

Cette méthode a pu donner dans certains cas de bons résultats, mais elle peut être source d'erreurs considérables lorsque l'on veut en faire une méthode d'exploration fonctionnelle générale.

C'est cette raison qui nous l'a fait abandonner, sauf bien entendu chez la jeune fille ou lorsque l'utérus n'est pas accessible ou n'existe plus. Il est toutefois à signaler que nous recourrons toujours à la biopsie en cas de dystrophie vaginale importante.

Pour la glande mammaire, on ne possède actuellement pas d'examen d'exploration fonctionnelle susceptibles d'être appliqués en pratique courante. Les dosages chimiques peuvent dans certains cas donner de précieux renseignements. Ils ne sauraient cependant, comme tout autre moyen d'investigation, permettre seuls de poser un diagnostic. Nous les faisons pratiquer par un laboratoire spécialisé d'hormonologie chimique.

L'exploration fonctionnelle des zones réactionnelles — présentant toutes les modifications appréciables de l'organisme accompagnant le cycle menstruel : troubles de rétention hydrique, cardio-vasculaires, allergiques, nerveux, digestifs, — est extrêmement difficile. Il est nécessaire alors d'établir un cadrage hormonal *complet*, clinique et de laboratoire, avant de poser un diagnostic.

Le diagnostic causal des affections relevant de ce groupe est donc extrêmement délicat alors que paradoxalement c'est dans cette catégorie que l'on a tendance à ranger la majorité des troubles hormonaux sur une simple impression générale qui n'est souvent nullement justifiée ou sur certains tests généraux dont la valeur pratique reste à démontrer.

La nécessité du cadrage hormonal est donc absolue et l'on ne peut pas, répétons-le, à partir de l'examen isolé d'un récepteur, d'un organe sensible ou d'une zone réactionnelle, tirer des conclusions définitives.

C'est là une des bases du diagnostic endocrinien trop souvent négligée.

La thérapeutique étant d'autre part spécifique est en fonction de la justesse du diagnostic et s'avère souvent inefficace parceque les conditions requises pour son application ne sont pas réalisées. L'avantage des hautes doses données empiriquement ne se justifie pas par des résultats immédiatement spectaculaires mais décevants à distance et causes de dystrophies trop souvent irréversibles.

Il semble que l'on doive revenir actuellement à une utilisation plus rationnelle des substances hormonales qui, si elles sont devenues plus actives, de par leur pureté et leurs modalités d'application, sont aussi du fait de ces mêmes facteurs, plus difficiles à manier. L'on ne peut actuellement plus se permettre avec de la folliculine pure, cristallisée, obtenue par synthèse, les approximations autorisées avec des préparations à effet inconstant comme les produits opothérapiques.

La réduction des doses par une plus juste estimation des besoins des récepteurs semble donc être un des buts actuels vers lequel doit tendre l'endocrinologie génitale et c'est dans ce sens que nous travaillons actuellement.

CONCLUSIONS

Nous avons voulu dans ce travail rapporter les remarques que nous avons faites et les recherches que nous avons pu effectuer sur le plan scientifique et clinique dans le service d'histologie de notre Maître, Monsieur le professeur TURCHINI et le Service gynécologique de notre Maître, Monsieur le professeur ROUX.

Nous nous sommes attachés à rechercher les rapports existants entre l'innervation, la vascularisation et la régénération de la muqueuse utérine, de façon à préciser certains phénomènes relatifs aux actions hormonales locales à ce niveau et aux applications gynécologiques des phénomènes de réceptivité présentés par l'endomètre.

C'est sur ces données que nous avons établi le plan de ce travail.

I. — INNERVATION

Nous sommes arrivés à la conclusion que, si l'innervation macroscopique de l'utérus est bien connue, l'innervation microscopique est beaucoup plus complexe et assez mal connue à l'heure actuelle. Nos recherches ne nous ont pas permis de préciser des points de détail vraiment importants en raison de la difficulté d'interprétation des images que nous avons obtenues.

II. — VASCULARISATION

Nous avons étudié la vascularisation de l'utérus sur des coupes d'utérus embryonnaires et sommes arrivé aux conclusions suivantes :

1^o *Vascularisation primitive* (4^{me} mois environ).

— *un système interne* issu de la partie superficielle du mésenchyme, de direction perpendiculaire à la surface de la muqueuse.

— *un système externe*, anastomosé avec le premier, représenté par les artères périphériques, de direction tangentielle, irriguant la couche profonde du myomètre.

2^o *Vascularisation secondaire* (après le 5^{me} mois).

Modifications de détail, au niveau des artérioles basilaires, alors que simultanément apparaît la couche moyenne du myomètre.

3^o *Vascularisation définitive.*

— *Zone vasculaire profonde*: artères périphériques, pas de phénomènes directs de sensibilité hormonale à ce niveau.

— *Zone vasculaire moyenne*: artères radiées au sein d'un chorion fortement différencié du fait des adjonctions musculaires (couche moyenne). Sensibilité hormonale au contact des vaisseaux.

— *Zone vasculaire superficielle*: au sein d'un chorion éminemment réceptif aux actions hormonales locales.

III. — RÉGÉNÉRATION DE L'ENDOMÈTRE ET RÉCEPTIVITÉ HORMONALE

Nous avons voulu montrer qu'il est possible de faire entrer la régénération de la muqueuse utérine dans le cadre biologique général des régénérations physiologiques.

Impossibilité de dissocier les facteurs hormonaux, nerveux et locaux (représentés par le tissu conjonctif présentant une réceptivité élective aux hormones sexuelles).

La réceptivité locale de l'endomètre apparaît ainsi liée à trois facteurs principaux :

— le chorion conjonctif au premier plan, avec ses potentialités réceptrices d'origine embryonnaire ;

— le facteur hormonal, spécifique ;

— le facteur nerveux local, sous l'influence éventuelle des centres supérieurs et qui réagit aux facteurs humoraux locaux.

On peut généraliser la notion de réceptivité :

1^o *Organes récepteurs.*

Présentant des phénomènes morphologiques liés directement à une action hormonale et perdant leurs caractères histologiques par une absence d'action hormonale.

2^o *Organes sensibles.*

Présentant des modifications morphologiques sous l'influence des variations hormonales, sans que leurs caractères histologiques spécifiques puissent être détruits par une absence d'action hormonale.

3^o *Phénomène réceptif élémentaire.*

Zone réactionnelle présentant des modifications trophiques au niveau de certains organes ou groupes d'organes sous l'influence d'une action hormonale locale.

IV. — ESSAI DE MISE EN ÉVIDENCE DES HORMONES GÉNITALES FEMELLES PAR L'HISTO-FLUOROSCOPIE EN LUMIÈRE ULTRA-PARA-VIOLETTE

Le résultat de nos recherches a été assez décevant microscopiquement, mais les résultats obtenus macroscopiquement par la réaction de Kober modifiée nous incitent à poursuivre les recherches.

Nous avons pu, au cours de cette étude, décrire un procédé de mise en évidence du sang par les rayons ultra-violets.

L'expérimentation macroscopique nous a permis de retrouver la folliculine injectée au niveau des tissus et de noter une diffusion remarquable de cette substance qui est peut-être due aux solvants actuellement employés.

RÉCEPTIVITÉ HORMONALE LOCALE ET THÉRAPEUTIQUE GYNÉCOLOGIQUE

Nous avons voulu résumer les remarques que nous avons effectuées dans le service de Clinique gynécologique de notre Maître, Monsieur le professeur ROUX.

Nos constatations ont été de plusieurs ordres :

1^o Application de la classification générale que nous proposons pour les phénomènes de réceptivité aux grands syndromes de réceptivité.

2^o Nous avons pu remarquer que si les affections relevant du groupe I (organes récepteurs, type utérus) sont de diagnostic et de traitement relativement aisé, la thérapeutique se complique lorsque l'on passe au groupe II (organes sensibles, type : vagin, glande mammaire) et surtout au groupe III (zones réactionnelles, limites imprécises).

3^o Les traitements hormonaux locaux par instillation intra-utérine sont une méthode de choix, mais d'application difficile. Ils imposent formellement un diagnostic causal précis.

Ceci est vrai aussi bien pour la folliculine que pour la testostérone.

4^o Le diagnostic, avec les moyens d'exploration fonctionnelle dont nous disposons actuellement est très délicat pour les affections du groupe II et III et la thérapeutique souvent décevante — Nécessité d'un cadrage hormonal rigoureux.

5^o On ne peut pas, à partir de l'examen isolé d'un récepteur, d'un organe sensible ou d'une zone réactionnelle, tirer des conclusions générales. C'est là une des bases de l'exploration fonctionnelle trop souvent négligée.

6^o Il semble que l'on doive revenir à une utilisation plus rationnelle des hormones génitales du fait :

- de leur pureté d'extraction ou de synthèse actuelle ;
- de ce que l'on sait de la réceptivité hormonale locale.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX - FERNET. — Les hormones en thérapeutique. Legrand, Paris.
- ALBEAUX - FERNET (M.) et MARTIN (R.H.). — 1947. De la possibilité des métrorragies à la suite de l'administration d'œstrogènes chez des femmes castrées ou ménopausées. *B.M. Soc. Méd. hôp. Paris*, 639, 21-22, pp. 523-525.
- ALBEAUX - FERNET (M.) et LOUBLIE (G.). — 21 août 1946. Les troubles nerveux de la période prémenstruelle. *Semaine hôp. Paris*, 31, pp. 1487-1494.
- ALLEN (E.). — 1932. Sex and internal secretions. Williams and Wilkins, Baltimore.
- ARON (M.). — 1932. L'hormone pré-hypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales (g. s.). *Arch. Anat. d'Hist. et d'embryol.*, XV, 33, pp. 237-423.
- ARON (M.), ARON (C.) et MARESCAUX (J.). — 1948. Les facteurs du fonctionnement ovarien. *C. R. Assoc. Anat.* — XXXV^e Réunion Strasbourg, n° 53, pp. 10-42.
- ARON (M.), ARON (C.) et MARESCAUX (J.). — 19 janvier 1948. Stimulation de l'ovaire par la folliculine : part du relai hypophysaire dans ce phénomène. *C. R. Ac. des Sc., Paris*.
- ARON (M.), ARON (C.), MARESCAUX (J.). — Mars 1948. Des facteurs du fonctionnement ovarien. Recherches de morphologie expérimentale sur certains facteurs intrinsèques de ce fonctionnement. *C. R. Ass. Anat.* — XXXV^e Réunion Strasbourg, pp. 10-42.
- ASCHKENASY - LELU (P.) et TUCHMANN - DUPLESSIS (H.). — Mars 1948. Oestrus prolongé et lutéinisation ovarienne chez la rate. *C. R. Ass. Anat.* — XXXV^e Réunion, Strasbourg, n° 53.
- ATKINSON (W.B.), ENGLE (E.T.), GUSBERG (S.B.), BUXTON (Ch.L.). — 1949. Histochemical studies on abnormal growth of human endometrium.
II. Cytoplasmic ribonucleic acids in normal and pathological glandular epithelium. *Cancer*, New-York, 2/7, pp. 132-137.
- BARUK (H.), LABONELLIE et LEURET (M^{11e}). — 1939. Les psychoses hyperfolliculiniques en clinique humaine et dans l'expérimentation. *Année Médico-Psychologique*, pp. 446-459.
- BICKEL. — 25 juin 1939. L'hormone génitale mâle et ses applications thérapeutiques. *Rev. Méd. Suisse Romande*.
- BIMES (C.). — Mars 1947. Mitoses dans le myomètre chez la femelle du cobaye hyperfolliculinisé. *C. R. Ass. Anat.* — XXXIV^e Réunion, Paris, n° 50 pp. 48-55.
- BIMES (C.). — Avril 1947. Réactions de l'endomètre chez la femelle du cobaye soumise à un traitement prolongé par de faibles doses d'hormone folliculaire. *C. R. Ass. Anat.* — XXXIV^e Réunion, Paris, n° 52 pp. 495-497.
- BIMES (C.) et PLANEL (H.). — Mars 1951. Études histophysiologiques sur l'action des intermédiaires chimiques au niveau de la sphère génitale. *C. R. Ass. Anat.* — XXXVIII^e Réunion, Nancy, n° 65 pp. 181-193.
- BINET (L.). — Septembre 1935. Morphologie gynécologique. *Esprit méd.*, n° 107.
- BOUIN. — 1935. La ponte folliculaire. Éd. Universitaires, Strasbourg.
- BOURG (R.) et SPEHL (E.). — 1948. De l'existence d'un réflexe viscéro-neuro-hormonal ou des conséquences de la ligature cervicale des cornes utérines chez la rate adulte. *C. R. Ass. Anat.* — XXXV^e Réunion, Strasbourg, n° 53, pp. 106-108.
- BREIPOHL (W.). — 24 avril 1935. Aspects de la muqueuse à la ménopause. *Zent. f. Gyn.* n° 34, pp. 1998-2003.
- BULLIARD (H.) et GRUNDLAND (I.). — Avril 1947. Détection des graisses dans les produits de sécrétion du tractus génital. *C. R. Ass. Anat.* — XXXIV^e Réunion, Paris, n° 50, p. 96-98, 3 fig.

- BULLOUGH. — Juillet 1945. The mitogenetic action of the sex hormones. *J. of Endocr.*, XVII-XVIII, p. 5.
- BURROWS (H.). — 1945. Biological actions of sex hormones. University Press. Cambridge.
- BUTENANT (A.). — 1937. Recherches chimiques sur la spécificité physiologique du groupe des hormones génitales. *Soc. Chim. Biol.*, pp. 1477-1497.
- CADERAS DE KERLEAU (J.). — Juin 1951. L'innervation vaso-motrice de l'utérus et ses troubles. *Soc. Roy. Belge Gyn. Obst.* (Communication).
- CAFFIER (P.). — 14 mars 1936. Étude sur la morphologie et la physiologie de la muqueuse de l'utérus. *Zent. f. Gyn.*, n° 11 a, pp. 878-896.
- CAMBAR. — 1948. Recherches expérimentales sur les facteurs de la morphogénèse du mésonephros chez les amphibiens anoures. *Thèse Sciences*, Paris.
- CARLES (J.). — 1949. Contribution à l'étude histologique de l'utérus de brebis. *C. R. Ass. Anat.* — XXXVI^e Réunion, Lyon, n° 56, p. 91.
- CAULLERY. — 1939. Les progrès récents de l'embryologie expérimentale. *Bibl. de Phil. Scient.* Flammarion, Paris.
- COLLIN (R.). — 1938. Les Hormones. Albin Michel, Paris.
- COLLIN (P.H.). — 1938. Documents pour l'étude de l'ovaire féminin. *Thèse*, Bordeaux.
- COTTE (G.). — 1941. Quelques réflexions sur l'hormonothérapie gynécologique. *Gyn. Obst.*, p. 256 et p. 337.
- COTTE (G.). — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. Masson, Paris.
- COUJARD (R.). — 1950. Retentissement de lésions ganglionnaires sympathiques sur la réceptivité aux hormones sexuelles. *C. R. Soc. Biol.*, CXLIV, p. 1360.
- COUJARD (R.). — 1951. Asymétrie du tractus génital du cobaye mâle après destruction du ganglion prostatovésiculaire. *C. R. Soc. Biol.*, CXLV, p. 1470.
- COUJARD (R.). — 1951. Quelques considérations sur la S.N. autonome utéro-vaginal. *Gyn. Obst.*, 50, n° 3, p. 270.
- COUJARD (R.). — 1952. Preuves expérimentales du rôle du S. N. sympathique dans les phénomènes de croissance hormonaux. *Rev. méd. du Moyen-Orient*. Beyrouth, 1952 n° 1.
- COURRIER (R.). — 1925. Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaire et lutéinique. *C. R. Soc. Biol.*, p. 672.
- COURRIER (R.). — Mai 1931. Les hormones sexuelles femelles. *C. R. Soc. Biol.* Réunion plénière.
- COURRIER (R.). — Juin 1935. Sur les rapports fonctionnels des hormones ovariennes. *Gyn. et Obst.*, XXXI, n° 6, pp. 835-837.
- COURRIER (R.). — 1937. Biologie des hormones sexuelles femelles. *Les régulations hormonales*, p. 306. Paris.
- COURRIER (R.) et COHEN SOHAL (G.). — 1937. Sur les rapports des hormones mâles et femelles, étude quantitative de leur antagonisme. *C. R. Soc. Biol.*, p. 925.
- COURRIER (R.). — 1938. Physiologie du sexe. *Actualité scient. et indust.*, Paris.
- COURRIER (R.) et JOST. — 1939. Effet androgénique de la prégnénolone. *C. R. Soc. Biol.*, p. 1515.
- COURRIER (R.). — 1942-1943. Cours Magistral au Collège de France.
- DARON (G.H.). — 1936. The arterial pattern of the tunica of the uterus in the macacus rhesus. *Am. J. Anat.*, LVIII ; p. 349.
- DODDS (E.C.). — 1937. Synthèse des agents œstrogéniques. *Les régulations hormonales*, Paris.

- DUBREUIL (G.). — 1943. Sur quelques effets morphogènes dans le tractus génital féminin. *Rev. Fr. Gyn. Obst.*, 38^{me} année, 133.
- DUBREUIL (G.). — 1948. Quelques phénomènes d'induction et de morphogenèse dans l'ovaire féminin. *Livre jubilaire Prof. Cotte*.
- DUBREUIL (G.). — Avril 1949. Métaplasie tissulaire par induction et métaplasie par action hormonale dans l'ovaire. *C. R. Ass. Anat.* — XXXVI^e Réunion, Lyon, n^o 57.
- ENGLAND and SMITH. — Novembre 1938. The endometrium of the monkey and œstrone-progesterone balance. *Amer. J. Anat.*, p. 349.
- GEBERT (W.). — 6 juin 1936. Fonction capillaire et menstruation *Klin-Woche*, n^o 23, pp. 828-830.
- GEISENDORF (W.). — Décembre, 1950. Un nouveau test pour le déclenchement de la menstruation (ou d'hémorragies du type menstruel par l'acétyl-choline). *Gynaecologia*, 130, n^o 6, pp. 374-377.
- GENNES (L. De). — 10 mai 1939. Le syndrome d'hyperfolliculinémie. *Journ. méd. et Chir. Prat.*
- GIRARD (H.). — 1937. La chimie des hormones sexuelles femelles. *Les régulations hormonales*, Paris, p. 320.
- GOBERT (M^{lle}). — 1927. Recherches histologiques sur le cycle menstruel de la femme. *Th. méd.* Paris.
- GRANEL (Fr.) et BATTLE (R.). — 1933. Histogenèse de la musculature utérine chez l'embryon humain. *C. R. de l'Ass. des Anat.* — XXVIII^e Réunion, Lisbonne.
- GRANEL (Fr.). — 1935. Recherches histophysiologiques sur la menstruation fœtale. *Languedoc médical*.
- GRANEL (Fr.). — Juillet 1939. Follicules biovulaires et gémellité. *Annales d'Anatomie Pathologique*, XVIII, n^o 7.
- GRANEL (Fr.). — 1940. L'époophore, réactif de l'hormone mâle chez la femelle. *Montpellier médical*, n^o 1.
- HEROLD. — 1936. Sur la régulation hormonale de la croissance et de la sécrétion lactée. *Méd. Klin*, n^o 44, p. 148.
- HINTZCHE (E.). — 1949. Über regressive Veränderungen in prämenstrue Uterus-schleimhaut. *Schw. Méd. Woche*, Bâle, 79, 21 p. 483.
- HISAW et GREEP. — Juillet 1938. The inhibition of uterine bleeding with œstradiol and progesterone and associated endometrial modifications. *Endocrinology*. I.
- HISAW (F.L.). — 1947. Development of the graafian follicle and ovulation. *Physiol. Rev.*, XXVII, pp. 95-119.
- HUSSLEIN (H.) et GITSCHKE (E.). — 1951. Über die intrauterine Applikation von Oestrogen in Kristall suspensions form. *Zül. Gyn.*, 73, 14, pp. 1219-1224.
- JABONERO (V.). — Avril 1949. Les deux territoires, neuronal et syncytial du système neuro-végétatif périphérique ; leur texture et leurs synapses. *C. R. Ass. Anat.* — XXXVI^e Réunion, Lyon, n^o 58, pp. 389-396.
- JOURNÉES MÉDICALES DE PARIS. — 1937. Baillière, Paris.
- KAUFMAN (L.). — 29 mai 1935. Contribution à la théorie de l'hémorragie menstruelle *Zent. f. Gyn.*
- KLEIN (M.) et MAYER (G.). — Mars 1948. Taux d'œstrogène et superposition de générations successives de corps jaunes chez la lapine. *C. R. Ass. Anat.* XXXV^e Réunion, Strasbourg, pp. 198-201.
- KNAUS (H.). — 2 décembre 1938. Périodicité de cycle menstruel et de l'ovulation. *Münch. Méd. Woch.*, n^o 48, pp. 1851-1856.
- LAQUEUR (E.). — 1938. Biologie des hormones sexuelles. VI^e Conseil de Chimie de l'Institut Solvay. Gauthiers - Villard. Paris.

- LEBEAU (P.). — 1946. *Traité de Pharmacie Chimique*.
- LÉOPOLD - LEVI et HIRSCH (M.). — Mars 1930. Note sur la sémiologie des seins par rapport aux glandes endocrines. *Clinique*, n° 142 (B.).
- LEVEN, VEZIRIS et BLANDIN. — 15 novembre 1950. Étude clinique de l'action combinée du propionate de testostérone et de l'hexoestrol. *Soc. Therap. Pharm.* (Communication).
- LEWIS et ADLER. — 13 juin 1932. Résultats du traitement de la vulvo-vaginite gonococcique par différentes préparations et substances œstrogènes. *Journ. Amér. méd. Assoc.*, CVI, n° 32.
- LOCATELLI (P.). — 1924. L'influence du système nerveux sur les processus de régénération. *Arch. Ital. de Biol.*, 124.
- LOCATELLI (P.). — 1925. Formation de membres surnuméraires. *C. R. Ass. des Anat.*, XX^e Réunion, Turin.
- LUSIGNAN (J.). — 1949. Les œstrogènes de synthèse en thérapeutique gynécologique. *Thèse*, Paris.
- MARCHAL (G.). — 1951. L'appareil neuro-musculaire de l'intestin terminal, les mécanismes de la continence anale et de l'évacuation rectale. *Thèse*, Montpellier.
- MAYER (G.) et SOUMIREU (J.). — Mars 1948. Recherches préliminaires sur les greffes d'ovaires dans le mésentère de lapine. *C. R. Ass. Anat.*, XXXV^e Réunion, Strasbourg, pp. 252-257.
- MEDVEDEFF - CHAILLET (N.). — 1941. Les moyens cliniques d'appréciation de l'activité lutéinique en dehors de la gestation. *Thèse* Paris, n° 350, 104 pages.
- MIGLIAVACCA (M.A.). — 1950. La cortisone en gynécologie. *Gynéc. Obst.* (Suppl.), 2 ; 4 bis, pp. 216-218.
- MOCQUOT (P.) et MORICARD (R.). — 1938. La présence de glycogène dans la muqueuse utérine de la femme, un des tests d'action de la progestérone. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 27^{me} Année, n° 7.
- MOCQUOT (P.) et MORICARD (R.). — 1936. Action de l'hormone mâle dans les troubles de la castration chez la femme. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, XXV, p. 787.
- MOCQUOT (P.), MORICARD (R.) et LETENDRE. — 1940. Problèmes relatifs à la persistance de l'état folliculaire en période prémenstruelle. *Ann. Endocrin.*, p. 469.
- MOCQUOT (P.) et PALMER (R.). — 23 mars 1940. Courbe de température et activités hormonales en gynécologie. *Presse médicale*.
- MORICARD (R.). — 1934. Proliférine sexuelle femelle, contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. *Thèse*, Paris.
- MORICARD (R.). — Mars 1936. L'exploration cyto-hormonale en gynécologie. *V^e Congrès de Gynécologie*, Paris.
- MORICARD (R.). — Août 1936. Exploration cyto-hormonale gynécologique. *Rev. Fr. de Gyn.*
- MORICARD (R.). — 1936. Isolement clinique d'états pathologiques déterminés par une diminution de la réceptivité utérine à l'action de la folliculine. Métrose de réceptivité. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, n° 25, p. 533 ; in thèse de P. Hoon, Paris, 1936.
- MORICARD (R.). — 1939. Le développement de l'appareil génital humain. *Ann. Endocrin.*, p. 107.
- MORICARD (R.) et SAULNUOIER (F.). — Avril 1939. Hormonologie gynécologique et hormonothérapie sexuelle. *Journ. Méd. France*.
- MORICARD (R.). — Mars 1947. Absence d'une fonction œstrogène du liquide folliculaire et problème d'une fonction méiogène de ce liquide. *C. R. Ass. Anat.* — XXXIV^e Réunion, Paris, pp. 360-370.

- MOSINGER (M.). — 1949. Nouvelles recherches sur les processus hyperplastiques tumoraux et kystiques consécutifs à l'administration répétée de principes cancérogènes et hormonaux notamment œstrogènes. *C. R. Ass. Anat.* — XXXVI^e Réunion, Lyon, n° 58, p. 515.
- NELSON (W.O.). — Juillet 1935. Endocrine control of mammary gland. *Physiol Rev.*
- NETTER. — *Gynécologie*. Flammarion, Paris.
- NOVAK. — 18 mai 1935. The therapeutic use of œstrogenic substances. *Journ Amer. méd. Assoc.*, CIV, n° 20.
- ODELL (L.D.) et FISHMANN (H.W.). — 1950. Studies on B. Glucuronidase I/Activities in human endometrium. *Am. J. Obst. and Gyn.*, Saint-Louis, 5931, pp. 200-203.
- PALMER (R.). — 1950. La stérilité involontaire. Masson, Paris.
- PENEAU (H.). — 1938. Sécrétions internes et régulations hormonales. *Actualité Scient. et Indust.* Hermann et C^{ie}. Paris.
- PICARD (L.). — 1949. Recherches caryométriques sur l'épithélium utérin au cours de l'hyperfolliculinie. *C. R. Soc. Biol.* Paris, 143 ; 9-10, pp. 712-714.
- PORTES (L.) et VARANGOT (J.). — 25 juin 1941. Considérations sur la menstruation artificielle par injections de benzoate d'œstradiol et de progestérone. *Presse Médicale*.
- REYNOLDS. — 1939. Physiology of the uterus. Hoehner, New-York.
- REYNOLDS (S.R.M.). — Novembre 1947. Les bases physiologiques de la menstruation. Résumé des conceptions courantes. *J. Am. Méd. Ass.*, 135, n° 9, p. 552.
- RIVOIRE (A.). — 11 mars 1939. L'hormone gonadotrope est-elle simple ou double ? *Presse méd.*
- ROBEY (M.). — 1941. Contribution à l'étude du prégnandiol. *Thèse*, Paris.
- ROBSON (J.M.). — 1947. Recent advances in sex and reproductive physiology. (J. et A. Churchill) London.
- ROUX, MARCHAL, HENRIET, DAGOUMEL. — Avril 1952. Action d'arrêt de la testostérone endo-utérine dans certaines hémorragies fonctionnelles incœercibles *Soc. de Gyn. Obst.* Montpellier. (Communication).
- SALMON, GEIST et WALTER. — Février 1940. Inhibitory effects of implanted œstrogenic hormone crystals upon post menopause und castration hypophysis in women. *Proc. Soc. Exp. Biol. méd.*, p. 424.
- SAUPHAR. — 1934. Un nouveau signe clinique d'activité de la folliculine, le test des seins. *Rev. Fr. Gyn. et Obst.* XXIX ; p. 496.
- SIMONNET (H.). — 1937. L'hormone folliculaire. Masson. Paris.
- SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — 1941. Les androgènes. Masson, Paris.
- SPEEMANN. — 1936. Experimentelle Beiträge zur einer theorie des Entwicklung. Springer. Berlin.
- STRAUSS (F.). — 1949. Zum Problem des Gafassversorgung des Endometrium *Schw. méd. Woche.*, Bâle, 79 ; 21, p. 484.
- TUR (E.) et KUNCZ (D.). — 1949. Rapport de M. Pierre MOCQUOT : Action de l'hormone folliculaire introduite par voie intra-utérine sur les matrices atteintes d'hypoplasie. *Gyn. Obst.*, Suppl., 1, 3, pp. 231-233.
- TURCHINI (J.). — 12 janvier 1926. Les examens anatomiques et histologiques en lumière ultra para-violette filtrée ($\lambda = 3650 \text{ \AA}$) de quelques fluorescences jaunes chez les mollusques. *Soc. Zool. Bibliographie*.

- TURCHINI (J.) et MOCQUOT (A.). — Mars 1952. Sur la mise en évidence du sang par la fluoroscopie en lumière ultra-para-violette filtrée (λ 3650 Å). *C. R. Acad. Sc. et Lettres Montpellier*. (Communication).
- URBAIN (A.), COHEN (R.), PASQUIER (M.A.) et NOUVEL (J.). — 14 novembre 1938. Action du zinc sur les effets de la testostérone et des prolans. *C. R. Acad. Sciences*.
- VARANGOT (J.). — 1946. Hormonothérapie gynécologique. Masson, Paris.
- VARANGOT (J.). — 14 mai 1938. La biopsie fonctionnelle de l'endomètre. Technique et applications pratiques. *Bull. méd. Paris*, n° 52, pp. 343-346.
- VARANGOT (J.). — 30 juillet 1938. Le syndrome d'hyperfolliculinisme. *Presse méd.*
- VARANGOT (J.) et JEANDIDIER. — 2 septembre 1945. Les voies d'introduction de l'œstradiol et de son ester benzoïque dans l'organisme humain. *Semaine des hôp. Paris*, p. 909.
- VON NUMERS. — 1949. On the traumatic effects of curettage on the endometrial biopsy with special reference to so called invagination pictures. *Acta. Obstetr. and Gynec. Scandinavia*, 28, 3-4, pp. 305-313.
- VONWILLER (R.). — 1947. Coloration du système nerveux au bleu de Trypan. *C. R. Ass. Anat.* — XXXIV^e Réunion, Paris, n° 52, pp. 487-489.
- WENNER. — 1942. Hormone androgène et organisme femelle. Étude expérimentale et clinique. *Arch. f. Gyn.*, CLXXIV ; 1, pp. 64-152, 31 fig. (Bibliographie)
- ZONDEK (B.). — 1939. Sur le mécanisme de la menstruation. *Ann. Endocrin.*, p. 484.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

**Remarques histologiques
sur la structure de l'endomètre
Réceptivités hormonales
et applications gynécologiques**

par M. Adolphe MOCQUOT

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression :

Montpellier, le 2 juillet 1952.

Vu :

Le Professeur,
TURCHINI.

Vu :

Montpellier, le 8 juillet 1952.

Le Doyen :
G. GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 8 juillet 1952.

Le Recteur :
GUILLON.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

CAUSSE
GRAILLE
CASTELNAU
IMPRIMEURS
MONTPELLIER
